



TC.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

BÖBREK REBİYOPSİ YAPTIĞIMIZ VAKALARDA, REBİYOPSİ
SEBEPLERİNİN VE SONUÇLARININ RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI

Dr. Enes ZENGİN

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2023



TC.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

BÖBREK REBİYOPSİ YAPTIĞIMIZ VAKALARDA, REBİYOPSİ
SEBEPLERİNİN VE SONUÇLARININ RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI

Dr. Enes ZENGİN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ

Bursa-2023

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	ii
Tablolar Listesi.....	iv
Özet.....	v
İngilizce Özet	vii
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Gereç ve Yöntemler.....	36
Bulgular.....	39
Tartışma ve Sonuç.....	47
Kaynaklar.....	53
Teşekkür.....	61
Öz Geçmiş.....	62

KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AİB	: Asemptomatik idrar bozukluğu
ANA	: Anti Nükleer Antikor
ANCA	: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokerleri
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
DM	: Diabetes mellitus
DN	: Diyabetik nefropati
EGPA	: Eozinofilik Granülomatöz Polianjiit
EM	: Elektron mikroskopisi
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı
FSGS	: Fokal Segmental Glomeruloskleroz
GBM	: Glomerüler Bazal Membran
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GN	: Glomerülonefrit
HSP	: Henoch-Schönlein purpurası

HT	: Hipertansiyon
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
LN	: Lupus nefriti
MDH	: Minimal Değişiklik Hastalığı
MMF	: Mikofenolat mofetil
MGN	: Membranöz Nefropati
MPGN	: Membranoproliferatif Glomerulonefrit
NS	: Nefrotik Sendrom
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PBB	: Perkütan Böbrek Biyopsisi
PSGN	: Poststreptokokal Glomerulonefrit
RF	: Romatoid Faktör
RPGN	: Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TG	: Tekrarlayan Glomerülonefrit
USG	: Ultrasonografi

TABLULAR LİSTESİ

Tablo-1: Tüm rebiyopsilerin cinsiyete göre dağılımı

Tablo-2: Tüm rebiyopsilerin yaş aralıklarına göre dağılımı

Tablo-3: Tüm rebiyopsilerde cinsiyet ile biyopsi tekrarlanma ilişkisi

Tablo-4: Nativ böbrek rebiyopsi nedenlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo-5: Nativ böbrek rebiyopsi nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı

Tablo-6: MGN ve MPGN vakalarının tedavi ve takip özellikleri

Tablo-7: FSGS, MDH ve IgAN vakalarının tedavi ve takip özellikleri

Tablo-8: Transplant böbrek rebiyopsi nedenlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo-9: Transplant böbrek rebiyopsi nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı

Tablo-10: Transplant böbrek rebiyopsi nedenlerine göre histopatolojik tanıların dağılımı

ÖZET

Böbrek biyopsisi, böbrek hastalığının tanısında, tıbbi tedavinin yönlendirilmesinde ve prognoz tayininde kullanılan değerli bir yöntemdir. Çalışmamızda hastanemizin nefroloji kliniğinde yapılmış olan böbrek biyopsileri incelenerek daha önce böbrek biyopsisi yapılmış olan hastalara tekrar böbrek biyopsisi yapılma oranları, nedenleri ve sonuçlarının incelenmesi amaçlandı.

Çalışmamıza 1986-2022 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde böbrek biyopsisi yapılmış 3285 hasta taranarak rebiyopsi yapılmış olan 346 hasta dahil edilmiştir.

En sık nativ böbrek rebiyopsi nedeni de önceki biyopside yetersizlik olarak saptandı (%67,3). Diğer nativ böbrek rebiyopsi nedenleri sıklık sırasına göre klinikopatolojik korelasyonu araştırmak amaçlı (%16,7), ilk tanıya ilaveten koinsidans-nüks şüphesi (%8,2), hastalığın aktivitesi-kronisitesi ayrımı (%4,9), klinik tablo ile histopatolojik uyumsuzluk (%2,9) şeklindeydi. En sık transplant böbrek rebiyopsi nedeni reject şüphesi olarak saptandı (%81,0).

Nativ böbrek rebiyopsileri neden-sonuç açısından karşılaştırıldığında 7 kez klinik tablo ile histopatolojik uyumsuzluk nedenli rebiyopsi yapılmış. Bu rebiyopsilerden 6'sinde tanı değişirken 1'inde mevcut tanının aynı kaldığı saptandı. 12 kez hastalığın aktivitesi-kronisitesi ayrımı nedenli rebiyopsi yapılmış, bu rebiyopsilerden 2'sinde hastalık aktivitesi saptanırken 7'sinde kronisite saptanmış. Diğer 3 rebiyopsi de yetersiz olarak sonuçlandı. 20 kez ilk tanıya ilaveten koinsidans şüphesi-nüks şüphesi ile rebiyopsi yapılmış, bu rebiyopsilerden 9'unda mevcut tanıya ek olarak koinsidans saptanırken 11'inde mevcut hastalık nüksü saptandı.

Sonuç olarak, böbrek biyopsilerine ait verilerin incelenmesi böbrek hastalıklarının epidemiyolojisi açısından önemli bilgiler sunmaktadır.

Çalışmamızda 1986-2022 yılları arasında yapılmış olan ve verilerine ulaşılabilen 400 renal rebiyopsi olgusunu inceledik. Tüm renal rebiyopsiler incelendiğinde en sık rebiyopsi nedeni biyopsi materyalinin yetersizliği (%5,2) olarak saptandı. Yetersiz biyopsi oranı literatür ile karşılaştırıldığında benzer olarak saptandı.

Anahtar kelimeler: Rebiyopsi, yetersizlik, reject, kronisite, nüks

SUMMARY

A RETROSPECTIVE STUDY OF THE CAUSES AND RESULTS OF RENAL REBIOPSY IN RENAL REBIOPSY CASES

Renal biopsy is a valuable method used in the diagnosis of kidney disease, directing medical treatment and determining prognosis. In our study, we aimed to analyze the renal biopsies performed in the nephrology clinic of our hospital and to examine the rates, reasons and results of repeat renal biopsy in patients who had previously undergone renal biopsy.

In our study, 3285 patients who underwent renal biopsy in the Nephrology Clinic of Bursa Uludag University Faculty of Medicine Hospital between 1986 and 2022 were screened and 346 patients who underwent rebiopsy were included.

The most common reason for native kidney rebiopsy was failure of the previous biopsy (67,3%). Other reasons for native kidney rebiopsy were, in order of frequency, to investigate clinicopathologic correlation (16,7%), suspicion of coincidence-recurrence in addition to the initial diagnosis (8,2%), differentiation of disease activity-chronicity (4,9%), and histopathologic discordance with clinical picture (2,9%). The most common reason for transplant kidney rebiopsy was suspicion of reject (81,0%).

When native kidney rebiopsies were compared in terms of cause and effect, 7 rebiopsies were performed due to histopathologic discordance with clinical picture. While the diagnosis changed in 6 of these rebiopsies, the current diagnosis remained the same in 1 of them. 12 rebiopsies were performed due to differentiation between disease activity and chronicity; disease activity was detected in 2 of these rebiopsies, while chronicity was detected in 7. The other 3 rebiopsies were inadequate. In addition to the initial

diagnosis, 20 rebiopsies were performed with suspicion of coincidence/recurrence, 9 of these rebiopsies showed coincidence in addition to the current diagnosis, while 11 showed recurrence of the current disease.

In conclusion, the analysis of renal biopsy data provides important information about the epidemiology of renal diseases. In our study, we analyzed 400 renal rebiopsies performed between 1986 and 2022 for which data were available. When all renal rebiopsies were analyzed, the most common reason for rebiopsy was inadequate biopsy material (5,2%). The rate of inadequate biopsy was found to be similar when compared with the literature.

Key words: Rebiopsy, failure, reject, chronicity, recurrence

GİRİŞ VE AMAÇ

Perkütan böbrek biyopsisi, böbrek hastalıklarının tanısında, prognostik değerlendirmesinde, tedavinin yönlendirilmesinde, aktif ya da kronik değişikliklerin saptanmasında oldukça önemli bir yöntemdir (1).

Birçok renal parankimal hastalığın tanısı laboratuvar ve ileri görüntüleme teknikleri ile konulabilmesine rağmen histopatolojik tanı için renal biyopsi şarttır (2). Nativ ve transplant böbrek biyopsisi yapılan olguların yaklaşık üçte birinde biyopsi sonrası verilen tanı, klinik ön tanıdan farklıdır (3). Bu amaçla ultrasonografi eşliğinde yapılan perkütan böbrek biyopsisi klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır (2).

Renal biyopsi endikasyonları arasında proteinüri, sistemik hastalığın renal bulguları, mikroskobik hematüri ve açıklanamayan böbrek yetmezliğinin ileri değerlendirmesi yer alır (4). Böbrek transplant hastalarında allogreft biyopsisi serum kreatininde kalıcı ve açıklanamayan bir artış olduğunda, akut rejeksiyon tedavisinden sonra serum kreatinini başlangıç düzeyine dönmediğinde, transplantasyondan sonraki ilk 1-2 ay içinde beklenen böbrek fonksiyonu sağlanmadığında, açıklanamayan proteinüri ($\geq 3,0$ g/g kreatinin veya 24 saatte $\geq 3,0$ g) varlığında önerilmektedir (5). Böbrek biyopsisinin kontrendikasyonları arasında kanama diyatezi varlığı, kontrolsüz HT, idrar yolu enfeksiyonu varlığı, bilateral böbrek boyutları küçük olanlar, tek böbreği olanlar sayılabilir ancak tek mutlak kontrendikasyon kanama bozukluklarıdır (6).

Perkütan renal biyopsi sonrası komplikasyon olarak geçici makroskopik hematüri, nefrektomi veya cerrahi hemostaz gerektiren majör kanama, invaziv müdahale gerektiren arteriyovenöz fistül, kan transfüzyonu gereksinimi, komplike olmayan hematom görülebilmektedir (3).

Renal biyopsi tekniklerinde otomatik biyopsi tabancaları Tru-cut iğnelerinin yerini almıştır ve çoğu merkezde kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalar

14-18G iğnelerin perkütan renal biyopsi için uygun olduğunu öne sürmektedir. Gerçek zamanlı ultrason kılavuzluğu ile birlikte otomatik biyopsi tabancası kullanımının, vakaların yaklaşık %99'unda yeterli örnek sağladığı ve %0,1'den daha azında ciddi hemorajik komplikasyonların meydana geldiği bildirilmiştir. Bu nedenle ultrason eşliğinde perkütan renal biyopsi altın standart olarak kabul edilmektedir (3).

Biyopsi materyalinin yeterliliği açısından ışık mikroskopisi ile değerlendirme yapmak için çoğu vakada 8-10 glomerül yeterlidir. Membranöz glomerülonefrit tanısı için tek bir glomerül bile yeterli olabilmektedir (6).

Bu çalışmada; 1986-2022 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde böbrek rebiyopsi yaptığımız vakaların sebep ve sonuçlar açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Böbrek Embriyolojisi

Intrauterin yaşamda üriner sistem pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç sistem tarafından oluşturulmaktadır. Embriyolojik gelişim sırasında ilk olarak pronefroz oluşmaktadır ve pronefroz işlevsizdir. Pronefrozdan sonra ikinci olarak oluşan mezonefroz kısa bir süre için işlev görüp sonrasında intrauterin dönemde kaybolmaktadır. Üçüncü olarak oluşan metanefroz ise kalıcı böbrek yapısını oluşturur. Metanefrozdan oluşan kalıcı böbrek taslağı embriyonun dorsal vücut duvarındaki mezoderm plağından gelişir. Metanefroz ve üreteral tomurcuk intrauterin gelişimin 5. Haftasında oluşmaktadır. Metanefrozun içerisinde bulunan üreter tomurcuğu nefron farklılaşmasını ve tübüler sistem oluşumunu tetikler. Bu gelişim basamaklarında oluşabilecek herhangi bir eksiklik durumunda üriner sistem anomalileri gelişebilmektedir (7).

Kalıcı böbrekler ilk olarak 9-12. haftalar arasında L4 seviyesinde oluşur. Daha sonra böbrekler L1-T12 seviyesine kadar yükselir. Böbreğin mediale doğru dönüşü ile pelvis son halini alır (8).

2. Böbrek Anatomisi

Böbrekler, T11-L3 vertebra seviyesinde, vertebral kolonun her iki yanında, karın boşluğunun üst ve arka tarafında yer alan retroperitoneal organlardır. Böbrekler gevşek bağ dokusu ve yağ dokusu ile çevrilidir. Böbreklerin ön yüzünü periton kaplar. Sağ böbreğin üst komşuluğunda

karaciğer olması nedeniyle sol böbreğe göre sağ böbrek daha aşağıda yerleşimlidir. Böbrekler hacim ve şekil olarak benzer olmalarına rağmen sol böbrek orta hatta daha yakın yerleşimli olup uzun aksı biraz daha uzundur. Böbreklerin uzun eksenini aşağıya ve dışa doğru, enine eksenini ise arkaya ve içe doğrudur. Yetişkin bir insanda böbrekler ortalama 120-200 gram ağırlığındadır. Böbreklerin ortalama uzunluğu 11 cm, genişliği 6 cm ve kalınlığı 3 cm'dir (9).

Böbreği içten dışa doğru üç kılıf çevreler: fibröz kapsül, adipöz kapsül ve fasya renalis. Fasya renalis, böbreği ve böbreküstü bezleri en dıştan saran örtüdür. Ön yüzü gerato fasyası olarak adlandırılmaktadır. Gerato fasyası anteriorunda vena kava inferior ve abdominal aortayı örterek karşı tarafın gerato fasyasıyla birleşir, posteriorunda ise kolumna vertebralis'in kenarına yapışır. Fasya renalis böbreği normal pozisyonunda tutan en önemli oluşumdur. Fasya renalisin dışında pararenal yağ dokusu bulunmaktadır (10).

Renal arterler 1. Lomber vertebra seviyesinde abdominal aortadan çıkar. Renal parankime girdikten sonra arter ön ve arka dallara ayrılır ve bunlar da üst, orta ve alt pol segmentlerine ayrılır. Renal venler, arterlerin anteriorunda yer alır ve sol renal ven sağa göre 3 kat daha uzundur (sol 7,5 cm, sağ 2,5 cm). Her iki renal ven de vena kava inferiora açılır (11).

Her segmental arter böbrek dokusuna girmeden önce 2-3 interlober dala ayrılır. Bunlar kolumna renalisin her iki yanında böbrek piramitlerine yakın seyreder ve parankim içine dallanmazlar. Kortikomedüller kavşakta, medüller piramidin tabanı boyunca uzanan arkuat dallara ayrılırlar. Komşu interlober ve superior arkuat dallar birbirleriyle anastomoz yapmaz. Kortekste arkuat arterler radyal olarak yüzeye çıkan bağımsız interlobüler dallara ayrılır. Afferent arteriyoller interlobüler arterlerden çıkar. Afferent arteriyoller aralarında anastomoz olmaksızın glomerüler bir yumak oluşturur. Afferent arteriler daha sonra efferent arter olarak glomerülüsünü terk eder ve tübüler sistemin vaza rektalarını oluşturur. Vaza rekta medullada bir U çizerek renal kortekse döner ve böbreği sırasıyla interlobüler ven, arkuat ven, interlober ven ve renal ven olarak terk eder (12).

3. Böbrek Histolojisi

Böbrek parankimi iç tarafta medulla ve dış tarafta korteks olmak üzere iki kısımdan oluşur. Korteks, Bowman kapsülü ve glomerüllerden oluşan Malpighi cisimciklerini içeren bölgedir. Her böbrekte yaklaşık 1 milyon glomerül vardır. Medulla, renal piramit adı verilen 8-12 adet koni şeklindeki yapılardan oluşur. Bu yapıların uçlarına papilla adı verilir. Her bir papilla minör kaliks adı verilen boşluklara açılmaktadır. Minör kaliksler birleşerek 2-3 majör kalikse açılır ve bunlar da renal pelvise açılarak üreter olarak devam eder (13).

Nefron böbreğin fonksiyonel birimidir ve glomerulus, proksimal kıvrımlı tübül, Henle kulpu ve distal kıvrımlı tübülden oluşur. Nefron sayısı, hipertansiyon gelişiminde ve kronik böbrek hastalıklarının ilerlemesinde rol oynadığı için oldukça önem taşımaktadır (14).

Nefronların %80-85'i korteksin orta ve dış tabakalarında, %15'i ise korteks-medulla birleşimine yakın yerlerde bulunur. Nefronlar iki bölümden oluşur: glomerül ve tübüler sistem. Glomerül, afferent ve efferent arteriyoller arasında bulunan özelleşmiş bir kapiller ağıdır. Bu dizilim, glomerüler filtrasyon için gereken intravasküler basıncın ayarlanmasına yardımcı olur (15).

Glomerüler yumak, tübüler sistemin başlangıcı olan Bowman kapsülünün içine gömülüdür (13).

Glomerüller üç hücre tipinden oluşur: mezengial hücreler, endotel hücreleri ve epitel hücreleri (16). Mezangial hücreler mezangial matrikste bulunur ve birçok glomerülonefrit tipinde önemli bir rol oynar. Endotel hücreleri glomerüler kılcal damarların iç yüzeyini kaplar; fenestralı ve fenestrasız alanlara sahiptir. Endotel hücreleri kapiller duvar boyunca hücre pasajını sınırlar (17,18).

Renal tübüller, renal korteks hacminin %80-90'ını oluşturur ve kortekste arka arkaya yer alır. Medullada ise tübüller arasında daha geniş bir interstisyum gözlenir. Biyopsi hızlı bir şekilde fikse edilmezse tübülleri

kaplayan epitel hücreleri dejenere olabilir. Tübüler sistem temel olarak proksimal tübül, distal tübül ve Henle kulpu olarak gruplara ayrılır.

Proksimal tübüllerin çoğu kortekste yer alır. Proksimal kıvrımlı tübüller tek katlı kübik veya prizmatik epitel tabakası ile kaplıdır (19). Henle kulpu, yapı olarak proksimal tübüllere çok benzeyen kalın bir inen kol; bir çıkan ince kol ve distal kıvrımlı tübüllerle aynı yapıda olan kalın bir çıkan koldan oluşan U şeklinde bir yapıdır. Distal tübül üç kısımdan oluşur: çıkan kalın kol, distal kıvrımlı tübül ve ikisi arasında yer alan makula densa (20).

Toplayıcı kanallar kortekste başlar, korteks boyunca aşağıya doğru ilerler, medüller ışın içine girer ve papillada sonlanır. Toplayıcı kanallar iki hücre tipi içerir; ana veya toplayıcı kanal hücreleri ve interkale hücreler. Toplayıcı kanallar medulladaki idrar yoğunlaştırma sürecinde en önemli rolü oynar (20).

Renal interstisyum, kortikal ve medüller interstisyum ile ekstrasvasküler peritübüler alandan oluşur. İnterstisyum, tip 1, tip 2 ve tip 4 kollajen, sülfatlanmış ve sülfatlanmamış glikozaminoglikanlar, fibronektin gibi glikoproteinler, interstisyel hücreler ve peritübüler kapiller pleksus içerir.

4. Böbrek Biyopsisi

4.1 Tarihçe

Böbrek biyopsisi günümüzde renal parankimal hastalıkların tanısında, akut ve kronik böbrek patolojilerinin saptanmasında, hastalığın prognozunun belirlenmesinde, verilen tedaviye yanıt olasılığının değerlendirilmesinde oldukça önemli bir yöntemdir (21,22).

İlk böbrek biyopsisi 1923 yılında Gwyn tarafından açık biyopsi olarak rapor edilmiştir. Iversen ve Brun'un böbreğin başarılı iğne aspirasyon biyopsisini ilk kez tanımladıkları 1951 yılından bu yana, perkütan böbrek biyopsisi böbrek patolojisinin tanısal değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamıştır (23). Alwall'ın 1944 yılında İsveç'te yaptığı yayınlanmamış

denemelerden sonra, Kopenhag'da Brun ve Iversen oturur pozisyondaki hastalarda aspirasyon biyopsisi deneyimlerini yayınlayan ilk kişiler olmuştur. Ancak yararlı doku elde etmedeki başarı oranı düşük kalmıştır. 1954 yılında Kark ve Muehrcke, Vim-Silverman iğnesini kullanarak yüzüstü pozisyonda ilk böbrek biyopsisini gerçekleştirmiştir. Böbrek biyopsisinde klinik olarak kabul edilebilir ve kullanışlı son teknik 1961'de CIBA vakıf sempozyumunda kaydedildi. Günümüzde nefrologların çoğu böbrek biyopsisi için yaylı, otomatik veya yarı otomatik biyopsi aletlerinden birini kullanmayı tercih etmektedir. Biyopsi iğnesinin yerleştirilmesine yardımcı olmak için ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografinin eklenmesi tekniği basitleştirmiştir (24).

4.2 Biyopsi Teknikleri

4.2.1 Perkütan Böbrek Biyopsisi

Günümüzde USG eşliğinde perkütan böbrek biyopsisi, histopatolojik tanı elde etmek için en sık kullanılan yöntemdir (25).

4.2.1.1 Ultrason Kullanılmadan Yapılan Kör PBB Tekniği

Bu teknikte klinisyen abdominal radyografi veya palpasyon kullanarak böbreğin alt kutbunu lokalize eder ve bu noktada cildi işaretler. Steril bir ortam ve lokal anestezi sağlandıktan sonra klinisyen işaretli noktadan iğneyi ilerletir ve böbrek korteksine ulaştığını düşündüğünde hastadan nefesini tutması istenerek böbrek parankimine girilir ve biyopsi yapılır.

4.2.1.2 Ultrasonla İşaretlendikten Sonra Yapılan Kör PBB Tekniği

Klinisyen bu yöntemde ultrason ile böbreğin alt kutbunu tespit eder ve bu noktada deriyi işaretler. İşaretli nokta ile böbrek korteksi arasındaki mesafeyi ölçerek bilgi verir. Ortamın sterilitesini sağladıktan sonra lokal anestezi altında işaretli noktadan böbreği hedef alacak şekilde en başta ölçülen mesafe kadar iğne ilerletilir. Sonrasında hastadan nefes tutması istenerek biyopsi iğnesi ile böbrek parankiminden biyopsi işlemi uygulanır (26).

4.2.1.3 Gerçek Zamanlı Ultrason Eşliğinde Yapılan PBB Yöntemi

Bu yöntemde klinisyen bir eli ile ultrason probunu yönlendirirken diğer el ile biyopsi iğnesini yönlendirir.

Gerçek zamanlı ultrason eşliğinde PBB, koaksiyel ve nonkoaksiyel olmak üzere 2 farklı yöntemle gerçekleştirilebilir. Koaksiyel yöntemde koaksiyel iğne önce böbrek alt pol korteksine ilerletilir. Kortekse ulaşıldığında iğnenin mandreni çıkarılır, otomatik biyopsi tabancası yerleştirilir ve parankim içine ateşlenir. Kılavuz koaksiyel iğnenin yeri değiştirilmeden içinden geçilerek her parça için işlem tekrarlanır. Tekrarlanan işlemlerde aynı yerden alınmaması için kılavuz iğnenin konumu değiştirilmeden farklı yönlere açı verilir. Koaksiyel olmayan yöntemde, böbrek alt kutup parankiminden parçalar elde etmek için otomatik biyopsi tabancası ile her seferinde cilde ve böbrek kapsülüne yeniden girilir (27).

4.2.2 Perkütan Olmayan Böbrek Biyopsi Teknikleri

4.2.2.1 Açık Böbrek Biyopsisi

Açık (cerrahi) böbrek biyopsisi düzeltilemeyen bir kanama diyatezi varlığında, tek böbrek varlığında ya da perkütan biyopside başarısız girişimden sonra tercih edilir. Bu yöntemde mortalite ve şiddetli kanama ihtimali çok düşüktür. Dezavantajları içerisinde ise işlem sonrası ateş, atelektazi, ileus, hastanede daha uzun süre kalış ve daha geniş cerrahi skar oluşum ihtimali sayılabilir (28–31).

4.2.2.2 Laparoskopik Böbrek Biyopsisi

Laparoskopik böbrek biyopsisi, bazı araştırmacılar tarafından perkütan böbrek biyopsisi yapılamayan veya yapılmak istenmeyen hastalar için açık böbrek biyopsisine bir alternatif olarak düşünülmektedir. Çeşitli endikasyonlarla laparoskopi uygulanan 32 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, tüm biyopsiler minimal komplikasyonlarla başarılı olmuştur ve açık renal biyopsiye karşı güvenli ve etkili bir alternatif olabileceği düşünülmüştür (32,33).

4.2.2.3 Transjuguler Böbrek Biyopsisi

Deneyimli merkezlerde bu tekniğin komplikasyon oranı perkütan yaklaşıma benzerdir (34,35). Ancak arteriyel travmaya bağlı intrarenal kanama görülebilir ve bazı merkezler kapsüler perforasyona bağlı yüksek kanama oranları bildirmiştir (34,36,37). Kontrastın indüklediği nefropati de bildirilmiştir (35). İşlemin bir diğer kısıtlaması da tanı için yeterli doku elde etme oranının sadece %73-93 arasında değişmesidir (38). Bu prosedür için ana endikasyon düzeltilemeyen koagülopatidir ve diğer endikasyonlar arasında karaciğer veya kalp ile birlikte böbrek biyopsisi gereksinimi, morbid obezite veya tek böbrek yer alır (34,37,39–41). Transjugüler böbrek biyopsisinin kontrendikasyonları arasında bilateral internal jugüler ven trombozu, kontrast madde alerjisi ve deneyimli klinisyen eksikliği yer almaktadır (42).

4.3 Endikasyonlar

Böbrek biyopsisi nefrologlar için en önemli tanı yöntemlerinden biridir, ancak kullanım endikasyonları her zaman tartışma konusu olmuştur. Günümüzde böbrek biyopsisi için spesifik bir klinik endikasyon bulunmamaktadır. Böbrek biyopsisinin gerekliliği hastanın tanısı, prognozu ve tedavisi açısından değerlendirilmelidir (43). Bununla birlikte, böbrek biyopsisinin yararlı olabileceği bazı klinik durumlar vardır. Bunlar;

4.3.1 İzole Nonnefrotik Proteinüri

Düşük dereceli proteinürisi (500-1000mg/gün) olan, glomerüler hematürisi olmayan, normal böbrek fonksiyonu olan ve glomerülo nefritle ilişkili sistemik hastalıkların (örn. Sistemik lupus eritematozus, vaskülit veya paraproteinemi) klinik veya serolojik kanıtı olmayan hastalara genellikle böbrek biyopsisi yapılmaz. Bu hastaların bazılarında primer fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), IgA nefropatisi veya membranöz nefropati (MN) hafif seyredir. Birçok nefrolog, uzun süreli diyabet veya hipertansiyon gibi açıklanabilir nedenler dışında, yüksek dereceli nefrotik olmayan proteinüri (1-2 g/gün) varlığında rutin olarak böbrek biyopsisi planlamaktadır (28).

4.3.2 Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom proteinüri (3,5 g/gün veya daha fazla), hipoalbüminemi, ödem, hiperlipidemi ve lipidüri ile karakterizedir. Böbrek biyopsisi genellikle altta yatan belirgin bir hastalığı olmayan idiyopatik nefrotik sendromlu geç çocukluk ve yetişkin hastalarda yapılır. Minimal değişiklik hastalığı (MDH), FSGS ve MN idiyopatik nefrotik sendromun üç ana nedenidir. Burada elde edilen biyopsi sonuçları tedavi rejiminin seçimini etkiler.

Bu endikasyonların aksine, tanı için renal biyopsi yapılmayan nefrotik sendromlu hasta grupları vardır:

1. Mikroalbüminüri ile başvuran ve uzun yıllar içerisinde yavaş bir şekilde nefrotik sendrom geliştiren diabetes mellitus (DM) hastaları,
2. Uygun immünosupresif tedavinin kesilmesini takiben nükseden steroide duyarlı MDH tanısı olanlar,
3. Malignite tanısı olan hastalar,
4. Akut başlangıçlı 6 yaş altı çocuklarda nefrotik sendromun nedeni %90 MDH olduğu için biyopsi gerekli değildir.
5. Hikayesi ve prezentasyonu primer veya sekonder amiloidoz gibi ekstrarenal tutulumu düşündüren nefrotik sendromlu hastalarda, daha az invaziv olan abdominal yağ yastığı, kemik iliği biyopsisi, endoskopik biyopsi veya rektal bölge biyopsisi tercih edilir.
6. Nonsteroid anti-enflamatuar ilaçlar, pamidronat, penisilamin, altın tuzu veya lityum gibi bir ilaçla ilişkili nefrotik sendromu olan hastalarda biyopsi yapılması gerekmez. Bunun nedeni, bu hastaların rahatsız edici ilacı bıraktıktan birkaç yıl sonra iyileşebilmeleridir.
7. Masif obezitesi olan ve subnefrotik proteinürisi zaman içinde kademeli olarak artan hastalara biyopsi yapılmaz, çünkü bu genellikle diyabetik nefropati (DN) veya obezite ile ilişkili ikincil FSGS ile sonuçlanacaktır.

8. Solid tümörlü ve daha az oranda kronik lenfositik lösemili hastalarda MN, lenfoma veya lösemili hastalarda MDH, yüksek oranda ilişkili olduklarından ve malignitenin tedavisiyle etkili bir şekilde iyileşeceklerinden biyopsi yapılmaz (28).

4.3.3 İzole Glomerüler Hematüri

Asemptomatik mikroskobik hematüri (idrar sedimentinde dismorfik eritrositlerin bulunduğu persistan mikroskobik hematüri), negatif proteinüri, normal serum kreatinin düzeyi ve normal kan basıncı olan hastalardır. Bu hastalarda böbrek biyopsisi genellikle tedaviyi değiştirmez ve hastalar iyi bir prognoza sahiptir. Bu hastaların biyopsi sonuçları ya normal bir böbrek biyopsisidir ya da IgA nefropatisi, kalıtsal nefrit (Alport Sendromu) veya ince bazal membran hastalığı olarak rapor edilir. Bu vakalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri dışında etkili bir tedavi yoktur. Kalıcı nonglomerüler hematürisi olan hastalarda böbrek biyopsisi endike değildir; bu tür hastalar kapsamlı bir ürolojik değerlendirme gerektirir (28).

4.3.4 Açıklanamayan Akut Böbrek Yetmezliği

Akut böbrek yetmezliğinin en sık nedenleri olan prerenal hastalıklar, akut tübüler nekroz ve postrenal hastalıklarda klinik tanı için böbrek biyopsisi gerekmez. Tanının belirsiz olduğu, muhtemelen ilaçlara bağlı akut interstisyel nefritte biyopsi yapılabilir. Tedavi edilebilir bir hastalık bulma olasılığının düşük olduğu, küçük böbrekleri olan veya yıllar içinde yavaş ilerleyen kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda genellikle biyopsi yapılmaz (28).

4.3.5 Akut Nefritik Sendrom

Hematüri, hücre sel silendir, proteinüri, sık hipertansiyon atakları ve böbrek yetmezliği ile seyreden akut nefritik sendrom; tanı koymak ve tedaviyi yönetmek için böbrek biyopsisi gerektiren bir durumdur (28).

4.3.6 Transplante Böbrek Disfonksiyonu

Üreteral obstrüksiyon, üriner sepsis, renal arter stenozu veya kalsinörin inhibitörlerinin toksik seviyeleri gibi tanımlanabilir nedenler dışında, allogreft renal disfonksiyonu olan hastalara renal biyopsi yapılması gerekir. Biyopsi, akut tübüler nekroza bağlı akut rejeksiyon ve giderek yaygınlaşan BK virüs nefropatisi ayrımını nakil sonrası erken dönemde yapabilir. Geç akut rejeksiyona neden olan kronik allograft nefropatisi, tekrarlayan glomerülonefrit ve kalsinörin inhibitörü toksisitesi de daha sonraki dönemlerde yapılan biyopsilerle ayırt edilebilir (44).

4.4 Böbrek Nakli ve Tekrarlayan Glomerülonefritlerde Biyopsilerin Önemi

Glomerülonefrit, böbrek naklinden sonra en sık tekrarlayan hastalık grubudur. Bununla birlikte, transplantasyon sonrası primer glomerüler hastalıkların nüksetmesi için risk faktörleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Tip 2 membranoproliferatif glomerülonefrit, IgA nefropatisi, fokal segmental glomerülonefrit böbrek naklinden sonra en sık görülen tekrarlayan glomerülonefritlerdir. Transplantasyon sonrası tekrarlayan glomerülonefrit genellikle klinik olarak orijinal hastalığa benzer şekilde ortaya çıkar. İmmünsüpresif tedavi rejimleri genellikle tekrarlayan glomerülonefrit tedavisinde çok etkili değildir. Bazı tekrarlayan fokal segmental glomerülonefritlerde erken plazma değişiminin proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir. Kan basıncının sıkı kontrolü ve renin anjiyotensinojen aldosteron sisteminin baskılanması gibi genel önlemlerin renal allogreft fonksiyonunun bozulmasını geciktirdiği bilinmektedir. Genel olarak, transplantasyon sonrası tekrarlayan glomerülonefritin greft ve hasta sağkalım oranları çok kötü değildir. Birkaç istisna dışında, glomerülonefritli hastalarda böbrek naklinin sonuçları olumludur.

Glomerülonefrit, böbrek nakli alıcılarının %30-50'sinde son dönem böbrek yetmezliğinin etiolojisidir (45). Primer glomerülonefriti olan hastalarda nakil sonrasında hastalığın tekrarlama riski vardır. Önceleri, nakil sonrası

tekrarlayan glomerülonefritin (TG) greft kaybı için büyük bir risk oluşturmadığı düşünülmekteydi (45,46). Tüm böbrek nakilleri göz önüne alındığında, böbrek nakli sonrası orijinal glomerülonefrit hastalığının nüks oranının %6 ila 9 arasında değiştiği görülmüştür (47,48). Zaman içinde greft sağkalım oranlarının artmasıyla birlikte TG'nin greft sağkalımındaki rolü de giderek artmıştır. Tekrarlayan glomerülonefrit ile ilgili klinik çalışmaları yürütmek ve standardize etmek çok zordur çünkü birçok merkezde rutin protokol biyopsileri hala yapılmamaktadır ve biyopsiler yalnızca klinik veya laboratuvar anormallikleri tespit edildiğinde yapılmaktadır. Birçok hastada histolojik olarak mevcut olan ancak rutin biyopsiler yapılmadığı için teşhis edilemeyen glomerülonefrit olduğu iyi bilinmektedir. Ayrıca, son dönem böbrek hastalığı olan hastaların çoğu nefroloji uzmanına hastalıklarının son evresinde ve kronik fazda başvurdukları için biyopsi yapılmamakta ve böbrek hastalığının gerçek nedeni tespit edilememektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında, büyük olasılıkla literatürde bildirilen TG oranı gerçekte olduğundan daha düşüktür. Bu açıdan bakıldığında greftte meydana gelen glomerülonefritin yeni mi yoksa tekrarlayan mı olduğunu anlamak mümkün olmayabilir.

Tekrarlayan glomerülonefrit tanısı koymanın bir diğer zorluğu da, orijinal hastalığın histolojik bulgularına ek olarak, biyopsilerin sıklıkla kronik allograft nefropatisi ve kalsinörin inhibitörlerinin histolojik kanıtlarını göstermesidir. Birçok vakada, kesin tanı koymak için biyopsi preparatının ışık mikroskopisi, immünofloresan, immünohistokimya ve hatta elektron mikroskopi ile değerlendirilmesi gerekli olabilir. Tüm bu zorluklar göz önüne alındığında bile, TG'nin greft disfonksiyonunun önemli bir nedeni olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (45,49,50).

4.5 Biyopsi Öncesi Hazırlık

Biyopsi işleminin güvenli bir şekilde yapılabilmesi için işlem öncesinde dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır. Bunlar; hastanın her iki böbreğinin normal büyüklükte olması, idrarın steril olması, tansiyonun kontrol altında olması ve kanama diyatezinin olmamasıdır (4). Hastanın antikoagülan kullanımı sorgulanmalı ve işlemden önce kesilmelidir (51,52). İşlem öncesi

ultrasonografi (USG) yapılarak böbreklerin büyüklüğü belirlenmeli ve önemli anatomik anomaliler tespit edilebilmelidir. USG ile tek böbrek, polikistik veya basit kistik böbrek, malpozisyon, küçük böbrekler ve hidronefroz tespit edilebilir.

Hipertansiyon kanama komplikasyonları için bir risk faktörü olduğundan, hastanın sistolik kan basıncı >170 mmHg ise elektif renal biyopsi genellikle yapılmaz (53).

Hastaya kendi dilinde yazılmış bir bilgilendirme formu verilmeli ve yazılı onam alınmalıdır. Form, endikasyonlar ve alternatif yöntemler hakkında bilgi içermelidir (22).

Günümüzde böbrek biyopsisi genellikle yüzüstü pozisyonda yapılmaktadır. İşlem sırasında büyük damarlarda istenmeyen yaralanma riskini azaltmak için sol böbreğin alt kutbu tercih edilir. Ancak hasta obezse veya solunum güçlüğü çekiyorsa sırtüstü anterolateral pozisyon daha uygun olabilir (24).

4.6 Biyopsi Sonrası Bakım

Hastalar biyopsi işleminden sonra 4 ila 6 saat boyunca sırtüstü pozisyonda ve operasyon gecesi boyunca yatakta kalmalıdır. Kanama ve diğer komplikasyonları tespit etmek için hayati belirtiler izlenmeli ve biyopsiden sonra çeşitli zamanlarda idrar analizi ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Kanama riskini azaltmak için kan basıncı kontrol altında tutulmalıdır (hedef sistolik kan basıncı <140 mm/Hg) (23). Majör komplikasyonların (transfüzyon gerektiren kanama veya sepsis, akut böbrek tıkanıklığı veya yetmezliği veya ölüm gibi) %90'ından fazlası bu saatler içinde meydana geldiğinden, 24 saatlik gözlemin ideal olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle, hastaların çoğu gece boyunca yaşamsal belirtiler açısından izlenmeli ve sabah hematokrit kontrol edilmelidir (54–56). Düşük riskli hastalar için daha kısa bir gözlem süresi önerilmektedir (örn. Serum kreatinin konsantrasyonu < 2,5 g/dl (221 mikromol/l), kan basıncı < 140/90 mm/Hg ve koagülopati belirtisi yok) (23,57,58). Araştırmalar, hastaların yatak istirahatinde tutulması ve biyopsiden sonra en az 12, ideal

olarak 24 saat boyunca gözlemlenmesi gerektiğini göstermektedir (59). Biyopsi sonrası rutin USG önerilmez (24).

Biyopsi yapılan hasta taburcu olduktan sonra en az bir hafta süreyle koşu, bisiklete binme, ata binme gibi sporlardan ve ağır egzersizlerden kaçınması konusunda uyarılmalıdır. Ağır hematüri, ağrı veya ortostatik baş dönmesi durumunda hastaya derhal hastaneye başvurması tavsiye edilmelidir (60).

4.7 Biyopsi Doku Örnekleme Yeterliliği

Genellikle iki kor böbrek dokusu alınması ve dokunun 10x lens ile glomerüllerin varlığı ve yeterliliği açısından değerlendirilmesi önerilir (4,29,61). Tipik bir biyopsi örneğinin yeterli olduğunu söyleyebilmek için 10 ila 15 glomerül elde edilmesi gerekir (4). Bununla birlikte, gerekli doku miktarı olası ön tanıya bağlıdır. Örneğin, yaygın proliferatif lupus nefritini fokal lupus nefritinden ayırmak için istatistiksel kesinlikte 100 kadar glomerül gerekebilir. Perkütan biyopsi ile bu sayıda glomerül elde etmek çok zordur. Bu nedenle, fokal hastalığı olan hastalarda biyopsi sonrası klinik ve patolojik tanı arasında tutarsızlıklar olabilir (29).

Yeterli bir biyopsi aynı zamanda immünohistoloji ve elektron mikroskopisi (EM) için de örnek sağlamalıdır. İmmünohistoloji, yerel protokollere ve uzmanlığa göre dondurulmuş materyal üzerinde immünofloresan veya sabit doku üzerinde immünperoksidaz ile sağlanır. Biyopsi örneğinin korteks içerdiğinden ve ışık mikroskobu, immünofloresan ve EM için ayrılan parçaların glomerül içerdiğinden emin olmak için biyopsi alındıktan sonra mikroskop altında değerlendirilmesi yararlıdır. Elde edilen materyal tam bir patolojik değerlendirme için yetersizse, patolojla yapılacak bir görüşmede fiksasyon öncesinde dokuyu değerlendirmenin en iyi yolu araştırılmalı, böylece materyal belirli bir klinik için en iyi bilgiyi sağlayacak şekilde işlenebilmelidir. İmmünofloresan için ayrılan numune glomerül içermiyorsa, immünperoksidaz veya immünofloresan teknikleriyle immün

birikintileri tanımlamak için parafine gömülü numuneyi yeniden işlemek mümkün olabilir (62).

Nakil böbrek biyopsileri için yeterlilik kriterleri korteksten iki ayrı biyopsi örneğinin veya tek bir biyopsi örneğinde iki korteks alanının yanı sıra en az yedi glomerül ve bir arter içeren kortikal dokunun varlığıdır (63).

4.8 Kontrendikasyonlar

Böbrek biyopsisi için tek mutlak kontrendikasyon kanama bozukluklarıdır. Trombosit sayısı 50000/mm³'ten az ise biyopsi kontrendikedir. Diğer göreceli kontrendikasyonlar içerisinde ise kanama diyatezi, koopere olamayan hasta, obezite, soliter böbrek, küçük böbrekler(<90mm), hasta onayının olmaması, kontrolsüz hipertansiyon(>160/95 mmhg), üremi, anatomik anormallikler(ör: vasküler lezyon), renal hücreli kanser, multipl kistler, apse veya piyelonefrit sayılabilir (4,61,64).

4.9. Komplikasyonlar

Perkütan böbrek biyopsisinin komplikasyon insidansı, biyopsiyi yapan hekimin deneyimine, hastanın genel durumuna ve göreceli kontrendikasyonların varlığına veya yokluğuna göre değişir. Bu nedenle, herhangi bir hasta için komplikasyon riskinin gerçek değerini belirlemek zordur (21). Biyopsi sonrası mikroskobik hematüri sık görülürken, gros hematüri nadirdir (21,22). Perirenal hematom neredeyse tüm hastalarda görülür ve USG/BT ile kolayca tespit edilir. Bu hematomlar genellikle küçüktür ve kendiliğinden düzelir. Biyopsi bölgesinde hafif, künt bir ağrı yaygındır. Uzun süreli ağrı perirenal hematomun genişlediğini ve pıhtı ile üriner obstrüksiyonu gösterebilir (21,22). Biyopsi sonrası kanamayı durdurmak için kan transfüzyonu her 200-500 biyopside bir gerekirken, bu nedenle cerrahi prosedürler 1000 biyopside birden azdır. Biyopsiye bağlı ölüm nadirdir (1/3000 biyopsi) (21).

Renal biyopsi yapılan hastaların %10'unda arteriyovenöz fistül gelişebilir. Bu fistüller genellikle asemptomatiktir ancak bazen inatçı

hematürinin nedeni olabilir. Tanı için renal arteriyografi gereklidir. Büyük fistül veya kanamayı kontrol etmek için arteriyografi sırasında fistülün oklüzyonu gerekebilir (21). Kalisyel fistül, renal rüptür diğer komplikasyonlardır. Pankreas, dalak, karaciğer, ince bağırsak gibi organlardan kazara biyopsi alınabilir (21).

Komplikasyon insidansını artırdığı bilinen risk faktörleri arasında kontrolsüz HT, renal disfonksiyon, küçük böbrek boyutu, çoklu prosedürler ve biyopsi teknisyeninin deneyimsizliği sayılabilir (22).

4.10 Tekrarlayan Böbrek Biyopsilerinin Önemi

Günümüzde renal rebiyopsiler önceki biyopsi sonucunun yetersiz materyal olarak sonuçlanması, klinik tablo ile histopatolojik uyumsuzluk, hastalık aktivitesi-kronisitesi ayrımı, ilk tanıya ilaveten koinsidans şüphesi-nüks şüphesi ve renal transplant alıcılarında reject/nüks şüphesi nedeniyle yapılmaktadır.

Lupus nefriti hastalarında tekrarlayan böbrek biyopsileri, doğru tanı için, hastalık alevlenmeleri sırasında zayıf klinikopatolojik korelasyon nedeniyle prognozu tahmin etmek ve geri dönüşü olmayan değişiklikler olan hastalarda aşırı tedaviyi önlemek için önerilmiştir (65).

Tekrarlayan böbrek biyopsileri günümüzde renal transplantasyon ortamında yaygın olarak kullanılmaktadır. Renal transplantasyonlu hastalar için tekrarlayan böbrek biyopsilerinin henüz renal disfonksiyonların klinik belirtilerine dönüştürülmemiş patolojik bulguları ortaya çıkardığı kanıtlanmıştır (66).

Tekrarlanan bir biyopsi ile sunulan hem statik hem de dinamik Oxford tabanlı histolojik değerlendirme, immünoglobulin A nefropatisi hastalarında SDBY öngörüsünü iyileştirmektedir (67). Bu nedenlerle renal rebiyopsiler klinik pratikte oldukça fayda sağlayan bir yöntemdir.

5. Glomerüler Hastalıklar (Glomerülonefritler)

Glomerülonefrit veya glomerülopati, böbreğin en küçük işlevsel birimi olan nefronun glomerüler kısmının yapısını ve işlevini etkileyen hastalıkları ifade eder. Glomerülonefrit spontan primer hastalıktan kaynaklanabileceği gibi enfeksiyonlar, ilaçlar, genetik ve sistemik hastalıklardan da kaynaklanabilir. Glomerüler hastalıklar etyoloji (primer veya sekonder), patogenez, histopatolojik tip ve klinik özelliklere göre sınıflandırılabilir. Glomerülonefritte patogenez, morfoloji ve klinik tablo arasında bir ilişki olmasına rağmen, aynı patogenetik mekanizma farklı histopatolojik lezyonlara yol açabilir veya aynı histopatolojik lezyon farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir (68).

Glomerüler hastalıkların ana belirti ve semptomları arasında hematüri, proteinüri, glomerüler filtrasyon hızında azalma, sodyum ve su atılımının düzenlenmesindeki bozukluklar sayılabilir (69).

5.1 Glomerülonefrit Etiyolojisi

Glomerüler hastalıklar etiyolojik olarak primer (idiyopatik) ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Glomerüler hastalıklar, patoloji böbrekle sınırlıysa veya her sistemik semptom glomerüler disfonksiyonun doğrudan bir sonucuysa (pulmoner ödem, hipertansiyon, üremik sendrom) primer olarak sınıflandırılır. Genellikle, ancak her zaman değil, primer terimi idiyopatik ile eşdeğer kabul edilir. Glomerüler hastalıklar multisistemik bir bozukluğun parçasıysa sekonder olarak sınıflandırılır. Primer GN'de etiyolojik ajan veya antijen bilinmemektedir. İkincil GN'ler eksojen antijenler, endojen antijenler ve kalıtsal bozukluklar ile ilişkili olarak ortaya çıkar (70).

Eksojen nedenler:

1. Enfeksiyon ve infestasyon:

Bakteriyel : Akut post streptokoksik GN

Stafilokok GN'leri (şant ve endokardit GN'ler

Diğer bakteriler (koklar, koliformlar, treponema)

Viral : Hepatit B ilişkili GN'ler

Hepatit C ilişkili GN'ler

HIV ilişkili GN

Diğer virüsler (EBV, CMV, varicella, kızamık)

Fungal : Koksidiomikoz

Paraziter : Malarya nefropatisi

Schistosoma mansoni GN'leri

Diğer parazitler (filariasis, toksoplazmozis)

2. Yabancı serum proteinleri:

Tetanoz antitoksini, anti-lenfositer globülin

3. İlaç ve kimyasal maddeler:

Penisilamin, altın, kaptopril, penisilin, eroin

Endojen Nedenler:

1. Multisistem hastalıkları: Sistemik Lupus Eritematozus, Henoch-Schönlein purpurası, mikst kriyoglobulinemi, romatoid artrit, dermatomyozit, sjögren sendromu, temporal arterit, sarkoidoz, ankilozan spondilit, primer biliyer siroz, orak hücreli anemi

2. Neoplazmlar: Solid tümörler (akciğer, mide, meme, kolon, over, serviks, mesane, böbrek vb), Lenfoma ve lösemiler

Kalıtımsal bozukluklardan glomerulonefrit etyolojisinde Fabry Hastalığı, Alport Sendromu, Nail-Patella Sendromu sayılabilir.

Kapsamlı araştırmalara rağmen, glomerüler hastalıkların çoğunun etyolojik faktörleri halen bilinmemektedir (71).

5.2 Patogenez

Birçok çalışma, glomerülo nefritlerin çoğunun immün mekanizmalarla edinildiğini göstermiştir. Glomerülo nefrit humoral immüniteden kaynaklansa da hücresel immün yanıtta ve alternatif yoldan kompleman aktivasyonu ile de oluşabilmektedir (72,73). İmmün olmayan hasar, birçok farklı mekanizma yoluyla glomerüler hasara neden olur.

5.2.1 İmmün Nedenli Glomerüler Hasar

En yaygın immün hasar, antijen-antikor komplekslerinin glomerülde tutulmasıdır (immün kompleks GN). Antijen-antikor komplekslerine ek olarak, kompleman faktörleri de immün birikintilerde sıklıkla bulunur. Dolaşımdaki immün kompleksler dalak ve karaciğerde yok edilse de yetersiz temizlenme veya uzun süreli antijenemi nedeniyle subendotelial bölgede veya mesangiumda birikir. Glomerülde in situ immün kompleks oluşumundan iki mekanizma sorumludur. Birincisinde, glomerüler olmayan bir antijen ve buna karşı oluşan antikor glomerülde birleşerek in situ bir immün kompleks oluşturur. İkinci alt tipte ise glomerüler (intrinsik) antijene karşı oluşan antikor bu antijenle birleşerek in situ kompleks oluşturur.

İkinci ve nadir görülen mekanizma ise glomerüler bazal membrandaki tip IV kollajene karşı oluşan anti-glomerüler bazal membran antikorunun neden olduğu hasardır. Bağışıklık sistemi epitelyal ve kresentik GN'lerin bazılarını bu mekanizma ile başlatır (72).

Glomerülde immün komplekslerin varlığına dayanmayan iki immünolojik mekanizma daha vardır (74).

5.2.1.1 Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikorlarının (ANCA) Aracılık Ettiği Mekanizma

Bu antikorlar nötrofilleri ve endotel hücrelerini uyararak glomerülde iltihaplanma sürecini başlatır. Bazı kresentik (pauci-immün GN) GN'ler ve immünitesi zayıf GN'ler için geçerlidir (72).

5.2.1.2 Alternatif Yoldan Kompleman Aktivasyonu

Bazı glomerülo nefrit vakalarında serumda C3 seviyeleri düşük, C1 ve C4 normaldir ve glomerüllerde C3 ve properdin birikimi görülür. Buna ek olarak, C3 nefritik faktör olarak bilinen alternatif kompleman yolundaki C3 konvertaza karşı bir IgG otoantikor serumda yüksek titrede bulunur. Bu tip nefrit “yoğun birikim hastalığı” olarak da adlandırılır çünkü kompleman ve properdin birikimleri elektron mikroskopunda güçlü elektron yoğun alanlar olarak görünür. Bu mekanizma, diğer mekanizmaların yanı sıra esas olarak tip II MPGN, bazı hızlı ilerleyen GN’ler, diğer mekanizmalara ek olarak lupus nefriti ve IgA nefritinde rol oynar. T hücre kökenli bazı çözünebilir faktörler MDH ve primer FSGS’de proteinüri patogenezi ile ilişkilidir (73).

5.2.2 İmmün Mekanizmalar Dışında Glomerüler Hasara Yol Açan Faktörler

Bu grupta glomerüler hasara neden olan mekanizmalar arasında glomerülde polianyon kaybı, glomerül içi hemodinamik değişiklikler, toksik glomerülopatiler, glomerül depo hastalıkları, glomerüler hastalıkların enfeksiyöz nedenleri ve herediter glomerüler hastalıklar (Alport Sendromu, Fabry Hastalığı) sayılabilir (72).

5.3 Epidemiyoloji

Glomerülo nefrit, tüm SDBY vakalarının %25-30’unu oluşturur ve toplam böbrek fonksiyonu kaybının %20’sinden sorumludur. Etiyolojik nedenler coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Enfeksiyöz nedenler Avrupa’da nadirdir ancak Afrika ve Güney Amerika’da hala yaygındır. IgA Nefropatisi dünya çapında GN’nin en yaygın nedeni olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, Poststreptokokal GN (PSGN) insidansı çoğu gelişmiş ülkede azalmıştır. Akut GN’ler erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha sık görülür. Postenfeksiyöz GN’nin irksal veya etnik gruplar için bir tercihi yoktur (75).

5.4 Klinik Belirti ve Bulgular

5.4.1 Hematüri ve Proteinüri

Tam idrar tahlilinde (TİT) hematüri ve proteinüri glomerüler hastalıklar için şüphe uyandırmalıdır. Taze idrarın mikroskopik incelemesi (her alanda ikiden fazla eritrosit) ve burada görülen dismorfik eritrositler ve akantositler glomerüler kaynaklı hematüriyi düşündürür (76).

5.4.2 Hipertansiyon ve Ödem

Kan basıncı normal olan sağlıklı bir kişide ödem ve hematürinin eşlik ettiği HT'nin akut başlangıcı veya önceden var olan kontrollü HT'nin akut kötüleşmesi glomerüler hastalığı düşündürür. Periferik ve/veya periorbital ödemi olan bir kişide hematüri ve proteinüri varlığı glomerüler hastalıkta su ve tuz retansiyonuna bağlı olabilir (76).

5.4.3 Sistemik Bulgular

Glomerülo nefrit böbrekle sınırlı olabileceği gibi enfeksiyonlar, otoimmün bozukluklar, malignite ve ilaç reaksiyonları gibi sistemik durumlarla da ilişkili olabilir. Bu nedenle, glomerüler hastalık şüphesi olan hastalarda öykü, fizik muayene ve laboratuvar çalışmaları sistemik bir bozukluğun değerlendirilmesini de içerecek şekilde planlanmalıdır. Özellikle ANCA ile ilişkili vaskülitler veya anti-GBM hastalığına bağlı olan Kresantik GN'i olan hastalar akut böbrek yetersizliği ile başvurabilir (76).

5.4.4 Hiperkoagülabilite

Membranöz Nefropati gibi bazı GN türlerinde pıhtılaşma faktörlerinin kaybı pıhtılaşmaya zemin hazırlar ve hasta pulmoner emboli ile başvurabilir (76).

5.5 Glomerüler Lezyonların Neden Olduğu Klinik Sendromlar

Glomerülonefrit klinik olarak beş ana glomerüler sendrom ile kendini gösterir (77). Bunlar;

1-Kronik böbrek yetmezliği: Üç aydan uzun süreli böbrek fonksiyon bozukluğu

2-Asemptomatik hematüri ve/veya proteinüri: Glomerüler hematüri, subnefrotik proteinüri

3-Hızlı ilerleyen glomerülonefrit: Akut nefrit, proteinüri ve akut böbrek yetmezliği

4-Akut nefritik sendrom: Hematüri, değişken derecelerde proteinüri, azotemi, oligüri, hipertansiyon ve ödem.

5-Nefrotik sendrom: Günlük 3,5 gramdan fazla proteinüri, ödem, hiperlipidemi, hipoalbuminemi, lipidüri.

5.6 Glomerülonefrit Tipleri

Glomerülonefritler etyolojik olarak primer(idiyopatik) glomerülonefritler, sistemik hastalıklara ikincil glomerülonefritler ve kalıtsal bozukluklar ile ortaya çıkan glomerülonefritler olarak gruplandırılır (70).

1-Primer Glomerülonefritler:

Akut Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit

Poststreptokokal

Nonstreptokokal

Kresentrik (hızlı ilerleyen) Glomerülonefrit

Minimal Değişiklik Hastalığı

Fokal Segmental Glomerüloskleroz

IgA Nefropatisi

Membranöz Glomerülonefrit

Membranoproliferatif Glomerülonefrit

Mezengioproliferatif Glomerülonefrit

Kronik Glomerülonefrit

2-Sistemik Hastalıklara İkincil Glomerülonefritler:

Diyabetik Nefropati

Goodpasture Sendromu

Amiloidozis

Lupus Nefriti

Wegener Granülomatozisi

Henoch-Schönlein Purpurası

Böbrek dışı enfeksiyona sekonder glomerülonefrit

Trombotik mikroanjiyopati

Mikroskopik polianjitis

Bakteriyel endokardit ilişkili glomerülonefrit

3-Kalıtımsal Bozukluklar

İnce bazal membran hastalığı (Benign familyal hematüri)

Diffüz mezangiyal skleroz

Konjenital Nefrotik Sendrom (Fin tipi Nefrotik Sendrom)

Hereditör nefrit (örn: Alport sendromu, Fabry Hastalığı)

Podosit/slit diyafram protein mutasyonları

5.6.1 Primer Glomerülonefritler

5.6.1.1 Minimal Değişiklik Hastalığı

Çocukluk çağı nefrotik sendromunun en sık nedenidir (78). Yetişkinlerde ise erkek cinsiyette daha sık görülür. Işık mikroskopisi normaldir. İmmünofloresan mikroskopide boyanma yoktur. Elektron mikroskopisinde tipik bulgu visseral epitel hücrelerinin ayakları çıkıntılarındaki silinmedir (79). T-lenfosit anormalliği patogeneizde rol oynar. Bazı ilaçlar (interferon, rifampisin, NSAİİ, ampisilin, altın tuzları), enfeksiyonlar (viral, parazitik), tümörler (hodgkin lenfoma, lösemiler, solid tümörler) ve gıda alerjileri minimal değişiklik hastalığına neden olabilir (80). Relaps ve remisyonlarla seyreder.

5.6.1.2 Membranöz Glomerülonefrit

Membranöz glomerülonefrit (MGN) yetişkinlerde nefrotik sendromun yaygın bir nedenidir. Vakaların yaklaşık %75'inde etiyoloji idiyopatikdir (birincil). Geri kalan sekonder MGN ise otoimmün hastalıklar (örn. Sistemik lupus eritematozus), enfeksiyon (hepatit B veya hepatit C), ilaçlar (penisilamin, altın) ve maligniteler (kolon veya akciğer kanseri) ile ilişkilidir. MGN, 60 yaşın üzerindeki hastalarda vakaların %20-30'unda malignite ile ilişkilidir. En sık akciğer ve prostat kanseri saptanmıştır. Hastaların %70-80'inde nefrotik sendrom görülür. Hastalar genellikle ciddi proteinüri, ödem, hipoalbuminemi ve hiperlipidemi ile başvururlar. Işık mikroskobu altında belirgin glomerüler hipersellülerite yokluğunda glomerüler bazal membranın yaygın kalınlaşması görülürken, immünofloresan IgG ve C3 kompleman birikimini gösterir. Elektron mikroskobu subepitelyal immün kompleks birikimlerini gösterir.

Hastaların üçte birinde spontan remisyon görülsede de %30-40'ı 5-15 yıl içinde SDBY'ye ilerler. Primer glomerülonefritler arasında ikinci en sık SDBY nedenidir. İmmünsüpresif ajanlar tedavinin merkezidir. Destekleyici bakım, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ'ler) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler), lipid düşürücü ajanların kullanımını ve kan basıncının optimal kontrolünü içerir (81,82).

5.6.1.3 Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)

MPGN veya mezanjiyokapiller glomerülonefrit, proliferatif lezyonlar, lökosit infiltrasyonu ve intrinsik glomerüler hücre proliferasyonu sonucu oluşan hipersellülarite ve kapiller lupların dilatasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Birincil olabildiği gibi kronik immün kompleks hastalığı, kronik enfeksiyon, kriyoglobulinemi, HCV enfeksiyonu, kısmi lipodistrofi ve orak hücreli anemiye ikincil olabilir. MPGN klasik olarak Tip 1, Tip 2, Tip 3 MPGN olarak sınıflandırılmıştır. Ancak, altta yatan patogenetik mekanizmaların daha iyi anlaşılması yeni bir sınıflandırmaya yol açmıştır. Bu yeni sınıflandırma MPGN'yi immünofloresan ve elektron mikroskobu ile ayırt edilebilen 2 gruba ayırmaktadır: İmmünokompleks birikimi ve klasik kompleman yolunun aktivasyonundan kaynaklanan immün-kompleks aracılı MPGN ve alternatif kompleman yolunun düzensiz aktivasyonundan kaynaklanan kompleman aracılı MPGN. MPGN'de düşük kompleman seviyeleri ve bazen kriyoglobulinler görülebilir. MPGN'nin tedavisi öncelikle etiyojinin belirlenmesi, proteinürinin azaltılması ve yüksek tansiyonun kontrol altına alınmasına dayanır. Spesifik ve etkili bir tedavi yoktur. Tedavide kortikosteroidler, immünosupresif ajanlar, antikoagülanlar, antitrombolitikler, plazmaferez ve plazma değişimi kullanılmaktadır (83).

5.6.1.4 Fokal Segmental Glomerüloskleroz

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), bazı glomerülleri etkileyen ancak tüm glomerülleri etkilemeyen segmental glomerüler skarlarla karakterize bir böbrek hasarı paternini ifade eder. FSGS'nin görülme sıklığı giderek artmaktadır ve günümüzde yetişkinlerdeki tüm nefrotik sendrom vakalarının üçte birini oluşturmaktadır. FSGS'nin patogenezi multifaktöriyeldir. FSGS'nin patolojik değişiklikleri en çok kortikomedüller bileşkede yer alan glomerülde belirgindir. FSGS'de sklerotik lezyonun ortalama hacmi toplam glomerüler hacmin yaklaşık %12,5'i olduğundan, böbrek biyopsilerinin geleneksel tek kesit değerlendirmesi sklerotik glomerül sayısının düşük çıkmasına yol açar (84). FSGS herhangi bir düzeyde proteinüri, hematüri, hipertansiyon veya böbrek yetmezliği ile ortaya çıkabilir. Tedaviye yanıt

zayıftır. Primer FSGS, transplantasyondan sonra renal allogreftlerin %25-40'ında tekrarlar. Sekonder FSGS'nin tedavisi tipik olarak altta yatan nedenin tedavisini ve proteinürinin kontrolünü içerir; steroidlerin veya diğer immünosüpresif ajanların tedavide rolü yoktur.

5.6.1.5 IgA Nefropatisi (Berger Hastalığı)

IgA nefropatisi dünyada en sık görülen primer glomerülonefrittir. Erkeklerde ve 20-30 yaşlarında daha sık görülür. Hastalar genellikle AIB, NS veya nefritik sendrom bulguları ile başvurur. Serum IgA düzeyleri vakaların 1/3'ünde yükselir ancak tanısız değeri yoktur (85).

Patolojisinde galaktozilasyon defektli IgA1'e karşı antikor sentezinin ikinci bir uyarı ile immün kompleks birikimine neden olduğu mezangial IgA birikimi ile karakterize mezangioproliferatif bir GN'dir. Deri biyopsilerinin %15-55'inde IgA birikimi bulunur. Ciddi vakalarda ışık mikroskopunda kresentik glomerülonefrit görülebilir.

Klinik bulgular izole mikroskopik hematüriden hızlı ilerleyen GN'ye kadar değişir. Genellikle solunum yolu enfeksiyonu sırasında veya hemen sonrasında epizodik makroskopik hematüri ile ortaya çıkar. Persistan asemptomatik mikroskopik hematüri/proteinüri yetişkinlerde en sık görülen formdur.

Tedavi, ACEI veya ARB ile proteinüri ve kan basıncını kontrol etmeyi amaçlar. 3-6 aylık etkili destek tedavisine rağmen GFR >50 ml/dk ve proteinüri >1g olan hastalarda 6 aylık kortikosteroid tedavisi önerilir. GFR <30 ml/dk olan hastalarda immünosüpresif tedavi uygun değildir. Tonsillektomi veya balık yağı faydalı değildir. Kresentik GN geliştiğinde pulse metilprednizolon ve siklofosfamid tedavisi verilir. MMF, Rutiximab ve kalsinörin inhibitörlerinin etkinliği hakkında sınırlı veri vardır (85–88).

5.6.1.6 Post-Streptokoksik Glomerülonefrit

Akut endokapiller proliferatif glomerülonefritin prototipidir. A grubu beta-hemolitik streptokokların nefritojenik M tipleri ile enfeksiyonu sonucu

oluşur. Gelişmekte olan ülkelerde 2-14 yaş arası çocuklarda, gelişmiş ülkelerde ise yaşlılarda görülür (89,90).

İmmün kompleks bir hastalıktır. Elektron mikroskobu hörgüç şeklinde subepitelyal birikintiler gösterir ve immünofloresan mikroskobu mezangium ve glomerüler kapillerlerde granüler tarzda immünoglobulin G (IgG) ve C3 birikimini gösterir.

Klasik prezentasyon hematüri, eritrosit silendirleri, ödem, hipertansiyon ve oligürik böbrek yetmezliği ile seyreden akut nefritik bir tablodur. Çocukların %5'inde ve yetişkinlerin %20'sinde nefrotik sendrom gelişebilir. Semptomların ilk haftasında hastaların %90'ında CH50 ve C3 azalır ve C4 düzeyleri normaldir (90,91).

Tedavi semptomatiktir, ödem ve hipertansiyonun kontrolü, gerekirse diyalizdir. Böbrek biyopsisinde %30'dan fazla kresent olan hastalar genellikle metilprednizolon tedavisi alırlar ancak hızlı ilerleyen glomerülonefrit vakalarında immünosupresif tedavinin yararlı bir etkisi olduğuna dair kanıt yoktur (89–93).

5.6.1.7 Hızlı İlerleyen (Kresentrik) Glomerülonefrit

Hızlı ilerleyen glomerülonefrit, günler ila haftalar içinde böbrek fonksiyonlarının kaybı ile seyreden klinik sendromları içerir. Genellikle morfolojik olarak kresent oluşumu ile karakterizedir. Hastalığın şiddeti kresent oluşumunun derecesi ile orantılıdır. Kresent oranı %80'in üzerinde olan hasta gruplarında tedaviye yanıt zayıftır.

Kresent oluşumu, glomerüler kapiller duvarın ciddi hasara karşı verdiği spesifik olmayan bir yanıttır. Kapiller duvar hasarı ile fibrinojen Bowman boşluğunda fibrin formasyonu oluşturur ve makrofaj ve T hücre birikimi ile TNF-alfa ve IL-1 salınımı meydana gelir. Bu kresent oluşumu herhangi bir ciddi glomerüler hastalıkla ilişkili olabilir.

Kresentik glomerülonefrit tipleri 3 tanedir: AntiGBM hastalığı, İmmün komplekslerle oluşan GN (SLE, Henoch-Schönlein Purpurası) ve Pauci immün GN (PAN, Wegener Granulomatozis).

Klinik tablo şiddetli postenfeksiyöz glomerülonefrit ile benzerdir. Akut başlangıçlı makroskopik hematüri, idrar çıkışında azalma ve ödem görülür. Hemen hemen tüm vakalarda böbrek yetmezliği gelişir ve serum kreatinin düzeyi genellikle 3 mg/dl'nin üzerindedir. İdrar tahlilinde dismorfik eritrosit ve diğer hücre silindirler ile değişken derecelerde proteinüri görülür. Ayrıca, altta yatan hastalığın klinik tablosunu da gösterirler.

Tedavi edilmezse, kresentik glomerülonefrit haftalar veya aylar içinde son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanacaktır. Birçok eski çalışma pulse kortikosteroid, siklofosamid ve plazmaferez kullanımını desteklemektedir. Histolojik patoloji tamamen düzelmeyeceği için bu ampirik tedaviden sonra biyopsi yapılır (94).

5.6.2 Sekonder Glomerülonefritler

5.6.2.1 Lupus Nefriti

Sistemik lupus eritematozus (SLE) etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış, kadınlarda daha sık görülen ve böbreği tutan otoimmün bir hastalıktır. SLE'li hastalarda proteinüri >500 mg/gün veya teleskopik idrar (eritrosit silindirleri, mikroskopik hematüri, lipidüri, granüler ve hiyalin silindirler) varlığında böbrek tutulumundan bahsedilir (80). Ancak bu bulguların olmadığı hastalarda da böbrek biyopsisi yapıldığında histopatolojik tutulum saptanabilir (sessiz lupus nefriti). Tablo klasik kronik immünkompleks glomerülonefrittir. Histopatolojik incelemede hemen hemen tüm primer glomerülonefritlere benzer yapılar görülebilir. Dokuda hematoksilen cisimciği lupus nefriti için patognomoniktir ancak hastaların sadece %6'sında görülür (77). Klinik belirti ve semptomlar böbrek tutulumu ile paraleldir. Laboratuvar incelemesinde anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği (%90), düşük C3 ve C4 seviyeleri ve dolaşımdaki immün komplekslerin varlığı görülebilir.

Böbrek biyopsisinden elde edilen klinikopatolojik korelasyonlara dayanarak, böbrek patolojileri, nefrologlar ve romatologlardan oluşan bir grup tarafından lupus nefriti (LN) için bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir: ISN/RPS sınıflandırması. Bu sınıflandırmaya göre LN 6 sınıfa ayrılmaktadır:

Class I: Minimal mezangial LN. Klinik belirti yok

Class II: Mezangial proliferatif LN: hafif-orta proteinüri, aktif idrar sedimenti.

Class III: Fokal proliferatif LN. Proteinüri, aktif idrar sedimenti, hipertansiyon, düşük GFR, nefrotik sendrom vardır.

Class IV: Diffüz proliferatif LN, en şiddetli renal tutulumu olan tipidir, RPGN gelişebilir.

Class V: Membranöz LN, genelde nefrotik sendrom gelişir.

Class VI: Global sklerozan LN, %90 glomerül sklerotiktir.

Glomerülopatilere ek olarak, tubulointerstisyel nefrit, vasküler hastalık, lupus podositopati, kollaps glomerüloskleroz ve nadiren ilaca bağlı lupus ilişkili böbrek hastalığı gibi diğer lupus böbrek hastalığı formları da vardır.

Lupus nefritinin (LN) optimal tedavisi böbrek histolojisinin türüne bağlıdır. Aktif yaygın veya fokal proliferatif LN (sınıf III veya IV LN) olan hastalarda immünosüpresif tedavi endikedir. İmmünsüpresif tedavi genellikle minimal mezangial ve mezangial proliferatif LN için endike değildir (95,96).

5.6.2.2 Diyabetik Nefropati

Tüm dünyada KBH'nin en yaygın nedenidir. Hem tip I hem de tip II DM hastalarında diyabetik nefropati gelişir. Diyabetik nefropati patolojik olarak glomerüller bazal membran kalınlaşması, endotel hasarı, mezangial genişleme, nodüller (asellüler Kimmenstiel-Wilson lezyonu) ve podosit kaybı ile karakterizedir. Bununla birlikte, diyabette tübülointerstisyel hastalık da dahil olmak üzere çeşitli böbrek hastalığı formları bildirilmiştir.

Diyabetik nefropati dönemleri (Mogensen evreleri):

- 1.Hiperfiltrasyon fazı: GFR artmıştır, böbrek boyutları büyük, proteinüri yok
- 2.Sessiz evre: Böbrek biyopsisinde değişiklikler var, klinik bulgu yok. Glomerüler bazal membran kalınlaşmış.
- 3.Mikroalbuminürik faz: 30-300 mg/gün albuminüri. GFR düşmeye başlar, retinopati gelişir.
- 4.Aşikâr diyabetik nefropati: albuminüri> 300mg/gün, hipertansiyon, ödem mevcut, GFR düşük.
- 5.İleri diyabetik nefropati: ödem, azotemi, hipertansiyon, proteinüri> 3,5g/gün mevcut.

Tedavi glisemik kontrol, hipertansiyon kontrolü, mikroalbuminürik fazda ACE inhibitörleri veya ARB'lerin başlanması, protein kısıtlaması (0,8 g/kg/gün), dislipideminin düzeltilmesi (LDL<100 mg/dl), sigara içmeme, kilo kontrolü ve egzersizi içerir (97–99).

5.6.2.3 Hipertansif Nefropati

SDBY hastalarının %27 kadarında birincil neden hipertansiyondur. Hipertansiyon, mikrohematüri ve orta derecede proteinürisi olan hastalarda böbrek biyopsilerinde arterioskleroz, kronik nefroskleroz ve interstisyel fibrozis görülürken immün depozitler görülmez (97). Hipertansiyonu tedavi etmek ilerleyici böbrek yetmezliğini önlemenin en iyi yoludur. Kılavuzların çoğu, önceden mevcut diyabet veya böbrek hastalığı varsa kan basıncının <130/80 mmHg'nin altında tutulmasını önermektedir.

5.6.2.4 Amiloidoz

Amiloidoz, organlarda ve dokularda patolojik çözünmeyen fibriller proteinlerin hücre dışı birikimlerinin neden olduğu ve organ fonksiyon bozukluğuna yol açabilen karmaşık bir hastalıktır. Potansiyel bir amiloidoz tanısı için şüphe uyandırması gereken belirti ve semptomlar genellikle spesifik değildir. Bu nedenle tanı zordur ve erken tanı klinik şüphe gerektirir.

Amiloidozun sistemik formları arasında kronik enfeksiyon ve enflamatuvar hastalıklara bağlı olarak amiloid A proteininde artışa neden olan reaktif AA amiloidoz ve patolojik olarak artmış hafif zincir sentezi ile karakterize plazma hücre hastalıklarına bağlı AL amiloidoz yer alır. Türkiye'de AA amiloidozun %60'ından FMF sorumludur. Sistemik amiloidozda böbrek tutulumu en önemli morbidite ve mortalite nedenidir ve tedavi edilmeyen olgularda kısa sürede SDBY gelişir (100).

5.6.2.5 Poliarteritis Nodosa

Poliarteritis nodoza (PAN) erkeklerde daha sık görülür ve genellikle 50-60 yaşlarında ortaya çıkar. Poliarteritte hipertansiyon yaygındır (%50) ve hastaların çoğunda başvuru sırasında böbrek tutulumu olduğuna dair kanıtlar vardır. Hastaların %70'inde renal anjiyografide orta çaplı arterlerde sakküler anevrizmalar (1-12 mm) tipiktir (71). Eritrosit sedimentasyon hızı neredeyse tüm hastalarda yüksektir ve genellikle anemi, lökositoz, eozinofili ve trombositoz ile ilişkilidir.

5.6.2.6 Mikroskopik Polianjitis

Küçük arterler, venler, arterioller, venüller ve kapiller sistemlerde nekrotizan inflamasyon ile karakterizedir. Romatolojik tutulum, nörolojik tutulum, pulmoner sistem tutulumu gibi yaygın sistemik tutulum gösterir ve renal kresentik glomerülo nefrite neden olur. Genellikle pauci-immün glomerülo nefrit tanımına uygun olarak immüno floresan boyanma görülmez veya düşük derecelidir. Glomerüler hastalıkların tüm belirti ve bulgularını gösterir. Mikroskopik hematüri, böbrek fonksiyonlarında bozulma, oligüri görülebilir. Nadiren nefrotik düzeyde proteinüri görülebilir. P-ANCA pozitifliği sık görülür. Hastaların %20-40'ında HbsAg pozitif olarak saptanabilir (80,101).

5.6.2.7 Wegener Granülomatozu

Bu hastalar klasik olarak ateş, pürülan burun akıntısı, burun ülserleri, sinüs ağrısı, poliartralji/artrit, öksürük, hemoptizi, dispne, mikroskopik hematüri ve 0,5-1 g/gün proteinüri ile başvururlar. Anti-nötrofil sitoplazmik antikor

(ANCA), özellikle c- ANCA, patogeneizde önemli bir rol oynar. Doku biyopsisinde küçük damar vaskülit ve komşu nonkazeifiye granülomlar görülür. Aktif hastalık sırasındaki böbrek biyopsilerinde, immün birikimler olmaksızın segmental nekrotizan glomerülo nefrit saptanmaktadır.

5.6.2.8 Churg Strauss Sendromu (Eozinofilik Granülomatöz Polianjit)

Eozinofilik Granülomatöz Polianjit (EGPA) organlarda eozinofil infiltrasyonu, vaskülit, astım ve alerjik rinit ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Patolojik olarak fokal segmental nekrotizan veya küçük kresentik yapılar gösterebilir. Laboratuvar bulgularında ESH, CRP yüksekliği, RF pozitifliği ve serum IgE yüksekliği sıktır. ANCA pozitifliği %40-60 civarındadır. Steroid birincil tedavi modalitesidir. Diğer organ bulguları ve relapslar varsa steroid ile birlikte immünsüpresif tedaviler uygulanır. Siklofosamid, azatiopürin, metotreksat, MMF, rituksimab veya plazmaferez diğer tedavi modaliteleridir (102–104).

5.6.2.9 Anti-Glomerüler Bazal Membran Hastalığı ve Good–Pasture Sendromu

Glomerüler bazal membrandaki tip 4 kollajene karşı oluşan otoantikolar (Anti-GBM Ab) ile gelişir. Alveolar tutulumla birlikte olan glomerülo nefrit tablosu Good-pasture sendromu olarak adlandırılır. Renal prezentasyon genellikle akut nefritik sendromdur. Kresentik glomerülo nefrit baskındır ve çok agresif seyreder. Hastaların %90'ından fazlasında dolaşımda anti-GBM antikoları bulunur ancak antikor titreleri her zaman pulmoner veya renal hastalık bulguları ile korelasyon göstermez (101).

5.6.2.10 Henoch-Schönlein Purpurası

Henoch-Schönlein purpurası (HSP), belirgin IgA birikimi ile karakterize glomerülo nefritin yanı sıra deri, gastrointestinal sistem ve eklemleri de içeren sistemik bir vaskülitir. Damarlarda enflamatuar bir reaksiyon ve cilt, böbrek ve diğer organlarda IgA immün komplekslerinin birikimi vardır. HSP'nin klasik dörtlüsü deri tutulumu, gastrointestinal hastalık, eklem tutulumu ve

glomerülonefrittir (105). HSP genellikle kendi kendini sınırlar ve olumlu bir prognoza sahiptir.

Temporal arterit, Takayasu arteriti ve lenfomatoid granülomatozis gibi diğer sistemik vaskülitik sendromlarda da renal tutulum görülebilir.

5.6.2.11 Herediter Nefritler

5.6.2.11.1 Alport Sendromu

Klasik olarak, Alport sendromlu hastalarda hematüri, glomerüler bazal membran incilmesi ve parçalanması, hafif proteinüri ve kronik glomerüloskleroz vardır. Sensörinöral sağırılık ile ilişkili böbrek yetmezliği mevcuttur. Hızlı ilerler ve hastalar genellikle 16 ila 35 yaşları arasında SDBY'ye ulaşır. Genetik kusur, kromozom 2 üzerinde bulunan tip 4 kollajen α -5 zincir gen mutasyonudur (106).

5.6.2.11.2 Fabry Hastalığı

Glikofosfolipid sentezinde rol oynayan lizozomal enzimlerden biri olan "α galaktozidaz A" nın konjenital eksikliğinden kaynaklanır (106). İlk klinik belirtiler çocukluk çağında ekstremitelerde ağrı ve akroparestezi atakları ile başlar. Böbrek tutulumu ile hematüri ve proteinüri ortaya çıkar. A-galaktosidaz eksikliği özellikle vasküler endotelde globotriyaosilseramid birikimine ve ardından iskemiye bağlı organ disfonksiyonuna yol açar (105).

Diğer kalıtsal nefritler arasında ince bazal membran nefropatisi, kalıtsal osteo-onikodisplazi, orak hücre nefropatisi, lipodistrofi, lesitin kolesterol açıltransferaz enzim eksikliği vb. yer almaktadır (102).

6. Tübülointerstisyel ve Toksik Nefropatiler

6.1 Akut Tübülointerstisyel Nefrit

Böbrek interstisyumunun immünolojik veya immünolojik olmayan inflamasyonuna interstisyel nefrit denir (92). İleri yaşlarda daha belirgin olmak üzere her yaşta görülebilir. Sıklıkla ilaç kullanımı ve enfeksiyon sonrası gelişir. En sık neden olan ilaçlar metisilin, penisilin, NSAİİ'ler, sülfonamidler, interferon ve diüretiklerdir. İnterstisyumda yüksek yoğunlukta lenfosit içeren inflamasyon vardır. Nötrofillerin azlığı veya yokluğu ve bakterilerin interstisyumdan izole edilememesi karakteristiktir. Humoral immüniteye bağlı olarak IgG, C3 ve immünokomplekslerin ve hücrel otoimmüniteye bağlı olarak T hücre antijenlerinin infiltrasyonları vardır. Şiddetli interstisyel infiltrasyon, interstisyel fibrozis, tübüler atrofi ve interstisyel granülom kötü prognoz belirtileridir (92).

6.2 Kronik Tübülointerstisyel Nefrit

Toksinler, kristaller, enfeksiyon ve obstrüksiyon, hemodinamik değişiklikler, lipit çökmesi, immünolojik mekanizmalar, iskemi, interstisyumda kollajen artışı, reflü nefropatisi gibi nedenlere bağlı olarak tübüllerin kronik inflamasyonudur. Tübüler interstisyumda nebe dokusu, tübüler atrofi, makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu ve ilerleyen evrelerde de glomerüler skleroz gelişebilir (92). Proksimal tübüllerde hasar ön planda ise idrarda sodyum, glukoz, amino asitler, ürik asit ve düşük molekül ağırlıklı proteinlerde artış olur. Distal tübüllerde ve toplayıcı kanallarda hasar ön planda ise idrar konsantrasyon ve dilüsyon yetersizliği, poliüri ve tip 4 renal tübüler asidoz bulguları vardır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışmanın Şekli

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapıldı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20 Aralık 2022 tarih 2022-20/3 no'lu ve 30 Mayıs 2023 tarih 2023-12/18 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı. Retrospektif olarak 346 hastanın dosyası incelendi.

2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

01.05.1986-06.12.2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı tarafından ultrasonografi eşliğinde tekrarlayan perkütan böbrek biyopsisi yapılmış 346 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastane arşivi ve elektronik dosya sisteminden verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların bilgileri arşiv kayıtlarından ve/veya hastane otomasyon sisteminde bulunan elektronik ortam dosyalarından geriye dönük olarak incelendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, biyopsi öncesi varlığı bilinen böbrek veya bağ dokusu hastalığı varlığı, biyopsi öncesi laboratuvar verileri (kreatinin, GFR, 24 saatlik idrarda protein ölçümü), biyopsi nedenleri ve sonuçları değerlendirildi.

Biyopsi endikasyonları nativ böbrek rebiyopsilerinde 5 ana grup altında toplandı:

1. Önceki biyopside yetersizlik
2. Klinik tablo ile histopatolojik uyumsuzluk
3. Hastalığın aktivitesi-kronisitesi ayrımı
4. İlk tanıya ilaveten koinsidans şüphesi-nüks

5. Klinikopatolojik korelasyon

Nativ böbrek rebiyopsi sonuçları histopatolojik olarak sekiz ana gruba ayrıldı:

1. Primer glomerülonefritler: Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS), Kresentik Nekrotizan Glomerulonefrit, IgA nefropatisi, Membranöz Glomerulonefrit, Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit, Membranoproliferatif Glomerulonefrit, Mesengioproliferatif Glomerulonefrit
2. Sekonder glomerulonefritler: Lupus nefriti, diyabetik nefropati, hipertansif nefropati, amiloidoz,
3. Tübülointerstisyel Nefrit
4. Yetersiz olarak sonuçlanmış rebiyopsiler
5. Kronik değişiklikler olarak sonuçlanmış rebiyopsiler
6. Normal histoloji olarak sonuçlanmış rebiyopsiler
7. Tümöral oluşum olarak sonuçlanmış rebiyopsiler
8. Diğerleri:
 - Sınıflandırılmayan glomerulonefrit
 - Tanı konulamayan patoloji ile uyumlu

Transplant böbrek rebiyopsi endikasyonları 3 ana grup altında toplandı:

1. Reject şüphesi
2. Nüks/denovo glomerülopati şüphesi
3. Önceki biyopside yetersizlik

Transplant böbrek rebiyopsi sonuçları histopatolojik olarak 9 ana gruba ayrıldı:

1. Sekonder glomerülonefritler
2. Yetersiz rebiyopsiler
3. Reject rebiyopsiler
4. Denovo/rekürren glomerülonefrit gözlenen rebiyopsiler

5. Kalsinörin inhibitörü toksisitesi
6. Polyoma virüs enfeksiyonu
7. Tübülointerstisyel nefrit
8. Normal histoloji gösteren rebiyopsiler
9. Diğerleri:

-Sınıflandırılmayan glomerulonefrit

-Tanı konulamayan patoloji ile uyumlu

Çalışmaya alınan hastalar yaş gruplarına göre 18 yaş altı, 18-39 yaş, 40-59 yaş, 60 yaş ve üzeri olarak sınıflandırıldı.

3.İstatistik Yöntemi

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro – Wilk testi ile incelenmiştir. Test sonucuna değişkenler ortalama \pm standart sapma ya da medyan (minimum: maksimum) değerleri ile ifade edilmiş olup, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Parametrik dağılım gösteren sürekli değişkenler independent samples t-test ile normal dağılım göstermeyenler ise Mann-Whitney U-testi testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler ise gruplar arasında Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS Statistics Version 26.0 programı kullanıldı. İstatistiksel analizlerde tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Mayıs 1986 – Aralık 2022 yılları arasında yaklaşık 36 yıllık süre içerisinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı'nda yapılmış olan ve hastane elektronik kayıt sistemi ile hastane arşivinden hasta verilerine ulaşılabilen 3285 hastaya yapılan 3660 renal biyopsi içerisinde tekrarlayan biyopsi olarak değerlendirilebilecek 346 hastaya yapılmış olan 400 renal rebiyopsi retrospektif olarak incelendi. Rebiyopsi yapılmış olan hasta sayısının 36 yıllık süre içerisinde renal biyopsi yapılmış hasta sayısına oranı %10,5 olarak saptandı. Rebiyopsi olarak değerlendirebileceğimiz 400 renal biyopsinin toplam renal biyopsi (3660)lere oranı ise %10,9 olarak saptandı. Bu rebiyopsiler içerisinde 295 hastaya 2 kez, 48 hastaya 3 kez, 3 hastaya da 4 kez renal biyopsi yapıldığı saptandı. 400 rebiyopsinin 245 tanesi nativ böbrek, 155 tanesi transplant böbrek rebiyopsisi olarak değerlendirildi.

Tüm rebiyopsi olguları cinsiyete göre değerlendirildiğinde 257 tane (%64,2) erkek, 143 tane (%35,8) kadın olgu saptandı. Erkek/kadın oranı 1,79:1 olarak bulundu (Tablo-1).

Tablo-1: Tüm rebiyopsilerin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	n	%
Erkek	257	64,2
Kadın	143	35,8
Toplam	400	100

Tüm rebiyopsi olguları yaş aralıklarına göre incelendiğinde olguların 12 tanesi (%3,0) 18 yaş altı, 203 tanesi (%50,7) 18-39 yaş aralığında, 152 tanesi (%38,0) 40-59 yaş aralığında, 33 tanesi (%8,3) 60 yaş ve üzeri grupta saptandı (Tablo-2).

Tablo-2: Tüm rebiyopsilerin yaş aralıklarına göre dağılımı

Yaş	n	Yüzde%
<18	12	3,0
18-39	203	50,7
40-59	152	38,0
≥60	33	8,3
Toplam	400	100

Tüm rebiyopsiler incelendiğinde kadınlarda yalnız 2 kez renal biyopsi yapılma oranı %88,3 iken erkeklerde bu oran %83,5 olarak saptandı. Kadınlarda yalnız 3 kez renal biyopsi yapılma oranı %11,7 iken erkeklerde bu oran %15,1 olarak saptandı. Rebiyopsi yapılan kadın olgular incelendiğinde 4 kez renal biyopsi yapılan olgu saptanmazken erkek cinsiyette 3 olguya 4 kez renal biyopsi yapıldığı saptandı (Tablo-3).

Tablo-3: Tüm rebiyopsilerde cinsiyet ile biyopsi tekrarlanma ilişkisi

Hasta Cinsiyeti		Biyopsi Sayısı		
		2 kez biyopsi yapılan	3 kez biyopsi yapılan	4 kez biyopsi yapılan
Kadın	Hasta Sayısı	113	15	0
	%hasta cinsiyeti	88,3	11,7	0
Erkek	Hasta Sayısı	182	33	3
	%hasta cinsiyeti	83,5	15,1	1,4
Toplam	Hasta Sayısı	295	48	3
	%hasta	85,2	13,9	0,9

Tüm rebiyopsi nedenleri içinde en sık neden (191 kez) önceki biyopsideki yetersizlikti. Önceki biyopside yetersizlik nedeniyle yapılan rebiyopsilerin (191 tane), toplam renal biyopsilere (3660 tane) oranı %5,2 olarak saptandı.

Yetersizlik nedeniyle yapılan 191 adet rebiyopsiyi ilk biyopsi sonuçları açısından incelediğimizde patoloji sonucu 74 kez (%38,7) böbrek dışı doku, 66 kez (%34,6) glomerül sayısında yetersizlik ve 51 kez (%26,7) renal medulla dokusu olarak saptanmış.

En sık nativ böbrek rebiyopsi nedeni de önceki biyopside yetersizlik olarak saptandı (%67,3). Diğer nativ böbrek rebiyopsi nedenleri sıklık sırasına göre klinikopatolojik korelasyonu araştırmak amaçlı (%16,7), ilk tanıya ilaveten koinsidans-nüks şüphesi (%8,2), hastalığın aktivitesi-kronisitesi ayrımı (%4,9), klinik tablo ile histopatolojik uyumsuzluk (%2,9) şeklindeydi. Yaş gruplarına göre nativ böbrek rebiyopsi nedenleri değerlendirildiğinde 18 yaş altı grup dışında tüm gruplarda en sık rebiyopsi nedeni önceki biyopside yetersizlikti. 18 yaş altı grupta en sık rebiyopsi nedeni klinikopatolojik korelasyonu araştırmak amaçlı yapılan rebiyopsiler olarak saptandı (Tablo-4).

Tablo-4: Nativ böbrek rebiyopsi nedenlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Nedenler	<18 YAŞ		18-39 YAŞ		40-59 YAŞ		≥60 YAŞ		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Önceki Biyopside Yetersizlik	0	0	84	61,8	55	78,6	26	96,3	165	67,3
Klinik Tablo ile Histopatolojik Uyumsuzluk	1	8,3	6	4,4	0	0	0	0	7	2,9
Hastalığın Aktivitesi-Kronisitesi Ayrımı	1	8,3	10	7,4	0	0	1	3,7	12	4,9
İlk Tanıya İlaveten Koinsidans-Nüks Şüphesi	3	25,0	12	8,8	5	7,1	0	0	20	8,2
Klinikopatolojik Korelasyon	7	58,4	24	17,6	10	14,3	0	0	41	16,7
TOPLAM	12	100	136	100	70	100	27	100	245	100

Cinsiyete göre nativ böbrek rebiyopsi nedenleri değerlendirildiğinde her iki cinste de en sık rebiyopsi nedeni önceki biyopside yetersizlik olarak saptandı. Her iki cinste de ikinci en sık rebiyopsi nedeni klinikopatolojik korelasyonu araştırmak amaçlı yapılan rebiyopsilerdi (Tablo-5).

Tablo 5: Nativ böbrek rebiyopsi nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı

Nedenler	ERKEK		KADIN		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
Önceki Biyopside Yetersizlik	110	74,3	55	56,7	165	67,3
Klinik Tablo ile Histopatolojik Uyumsuzluk	2	1,4	5	5,2	7	2,9
Hastalığın Aktivitesi-Kronisitesi Ayrımı	2	1,4	10	10,3	12	4,9
İlk Tanıya İlaveten Koinsidans-Nüks Şüphesi	13	8,8	7	7,2	20	8,2
Klinikopatolojik Korelasyon	21	14,1	20	20,6	41	16,7
TOPLAM	148	100	97	100	245	100

Nativ böbrek rebiyopsileri neden-sonuç açısından karşılaştırıldığında 7 kez klinik tablo ile histopatolojik uyumsuzluk nedenli rebiyopsi yapılmış. Bu rebiyopsilerden 6'sinde tanı değişirken 1'inde mevcut tanının aynı kaldığı saptandı. 12 kez hastalığın aktivitesi-kronisitesi ayrımı nedenli rebiyopsi yapılmış, bu rebiyopsilerden 2'sinde hastalık aktivitesi saptanırken 7'sinde kronisite saptanmış. Diğer 3 rebiyopsi de yetersiz olarak sonuçlandı. 20 kez ilk tanıya ilaveten koinsidans şüphesi-nüks şüphesi ile rebiyopsi yapılmış, bu rebiyopsilerden 9'unda mevcut tanıya ek olarak koinsidans saptanırken 11'inde mevcut hastalık nüksü saptandı.

Bilinen lupus nefriti tanısı olan 5 hastaya evre değişimini saptamak amacıyla rebiyopsi yapıldığını saptadık. Bu hastalardan 1'inde evre değişimi olurken 3 hastanın evresi aynı kalmış, 1 hastanın da rebiyopsisi yetersiz sonuçlanmış.

Tablo-6: MGN ve MPGN vakalarının tedavi ve takip özellikleri

VAKA NO	BIYOPSİ TANISI	TEDAVİ SÜRESİ	TEDAVİYE KLİNİK CEVAP	1. VE 2. BIYOPSİ ARASI SÜRE	REBIYOPSİ TANI
1.F.A.	MGN	22 AY	REMİSYON	22 AY	PROGRESYON
2.N.M.	MGN	27 AY	KİSMİ REMİSYON	28 AY	PERSİSTAN
3.S.Z.	MGN	3 AY	KİSMİ REMİSYON	5 AY	PERSİSTAN
4.S.S.	MGN	19 AY	KİSMİ REMİSYON	31 AY	PERSİSTAN
5.M.D.	MGN	24 AY	REMİSYON	29 AY	KİSMİ RESOLÜSYON
6.F.T.	MGN	24 AY	REMİSYON	31 AY	KİSMİ RESOLÜSYON
7.S.B.	MGN	24 AY	REMİSYON, 35.AYDA NÜKS	37 AY	PROGRESYON
8.A.Y.	MGN	24 AY	REMİSYON	21 AY	PERSİSTAN
9.N.A.	MGN	24 AY	REMİSYON	31 AY	PERSİSTAN
10.H.B.	MGN	18 AY	CEVAPSIZ	45 AY	PROGRESYON
11.M.P.	MPGN	17 AY	REMİSYON	19 AY	RESOLÜSYON
12.H.Y.	MPGN	28 AY	REMİSYON	29 AY	RESOLÜSYON
13.M.A.	MPGN	24 AY	REMİSYON	24 AY	PERSİSTAN
14.S.A.	MPGN	28 AY	SBY	23 AY	PERSİSTAN
15.O.G.	MPGN	23 AY	KİSMİ REMİSYON	26 AY	PERSİSTAN
16.H.S.	MPGN	22 AY	REMİSYON	22 AY	PERSİSTAN
17.T.K.	MPGN	3 AY	DEĞİŞME YOK	15 AY	PERSİSTAN
18.G.E.	MPGN	12 AY	REMİSYON	138 AY	PROGRESYON
19.C.A.	MPGN	25 AY	SBY-Exitus	25 AY	PROGRESYON
20.N.K.	MPGN	24 AY	REMİSYON	24 AY	PROGRESYON
21.S.A.	MPGN	28 AY	SBY	23 AY	PROGRESYON

MGN: membranöz glomerülonefrit, **MPGN:** Membranoproliferatif glomerülonefrit

Böbrek rebiyopsilerinin 37'sini de çalışma amaçlı tedaviye verilen cevabın klinik ve histopatolojik korelasyonunu araştırmak için kliniğimizde yapılmıştı. Bu endikasyon çalışma amaçlı olup standart bir uygulama değildir. Bu vakaların 10'unu MGN, 11'ini MPGN, 11'ini FSGS, 4'ünü IgA nefriti, 1'ini de MDH oluşturmaktaydı (Tablo-6 ve Tablo-7).

Tablo-7: FSGS, MDH ve IgAN vakalarının tedavisi ve takip özellikleri

VAKA NO	BİYOPSİ TANISI	TEDAVİ SÜRESİ	TEDAVİYE KLİNİK CEVAP	1. VE 2. BİYOPSİ ARASI SÜRE	REBİYOPSİ TANI
1.F.A.	FSGS	7 AY	REMİSYON	10 AY	RESOLÜSYON
2.E.G.	FSGS	30 AY	REMİSYON	33 AY	PERSİSTAN
3.E.E.	FSGS	28 AY	REMİSYON	30 AY	PERSİSTAN
4.S.D.	FSGS	14 AY	REMİSYON	23 AY	PROGRESYON
5.H.Ü.	FSGS	22 AY	REMİSYON	29 AY	PROGRESYON
6.N.T.	FSGS	32 AY	REMİSYON	33 AY	PERSİSTAN
7.F.S.	FSGS	24 AY	KİSMİ REMİSYON	48 AY	PROGRESYON
8.T.D.	FSGS	20 AY	REMİSYON	21 AY	PERSİSTAN
9.V.K.	FSGS	36 AY	REMİSYON	37 AY	PROGRESYON
10.Ö.Ö.	FSGS	36 AY	REMİSYON	32 AY	PERSİSTAN
11.C.B.	FSGS	23 AY	REMİSYON	30 AY	YETERSİZ
12.M.D.	MDH	21 AY	REMİSYON	24 AY	PERSİSTAN
13.H.Ş.	IgAN	24 AY	REMİSYON	27 AY	RESOLÜSYON
14.Ş.Y.	IgAN	24 AY	KİSMİ REMİSYON	29 AY	PERSİSTAN
15.N.Ç.	IgAN	24 AY	REMİSYON	107 AY	RESOLÜSYON
16.N.G.	IgAN	30 AY	KİSMİ REMİSYON	34 AY	PERSİSTAN

FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, **IgAN:** IgA nefriti, **MDH:** Minimal Değişiklik Hastalığı

346 hastaya yapılmış olan 400 rebiyopsi incelendiğinde bu rebiyopsiler içerisinde 122 renal transplant hastasına 155 renal rebiyopsi yapıldığı saptandı.

En sık transplant böbrek rebiyopsi nedeni reject şüphesi olarak saptandı (%81,0). Diğer transplant böbrek rebiyopsi nedenleri sıklık sırasına göre önceki biyopside yetersizlik (%12,7) ve nüks/denovo glomerulopati şüphesi (%6,3) idi. Yaş gruplarına göre transplant böbrek rebiyopsi nedenleri değerlendirildiğinde tüm gruplarda en sık rebiyopsi nedeni reject şüphesi olarak saptandı (Tablo-8).

Tablo-8: Transplant böbrek rebiyopsi nedenlerinin yaş gruplarına dağılımı

Nedenler	18-39 YAŞ		40-59 YAŞ		≥60 YAŞ		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Reject Şüphesi	41	61,2	70	85,4	5	83,3	116	81,0
Nüks/Denovo Glomerulopati Şüphesi	9	13,4	3	3,7	1	16,7	13	6,3
Yetersizlik	17	25,4	9	10,9	0	0	26	12,7
TOPLAM	67	100	82	100	6	100	155	100

Cinsiyete göre transplant böbrek rebiyopsi nedenleri değerlendirildiğinde her iki cinste de en sık rebiyopsi nedeni reject şüphesi olarak saptandı. Kadınlarda ikinci en sık rebiyopsi nedenini önceki biyopside yetersizlik (%15,2) oluştururken erkeklerde ikinci en sık rebiyopsi nedeni yine reject şüphesi (%17,4)'idi (Tablo-9).

Tablo-9: Transplant böbrek rebiyopsi nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı

Nedenler	ERKEK		KADIN		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
Reject Şüphesi	79	72,5	37	80,4	116	74,8
Nüks/Denovo Glomerulopati Şüphesi	11	10,1	2	4,4	13	8,4
Yetersizlik	19	17,4	7	15,2	26	16,8
TOPLAM	109	100	46	100	155	100

Transplant böbrek rebiyopsi nedenlerine göre histopatolojik tanıları incelendi. Yetersizlik nedeniyle yapılan rebiyopsi sonuçlarında en sık görülen tanı reject (%42,3) idi. Reject şüphesi nedeniyle yapılan rebiyopsi sonuçları incelendiğinde en sık histopatolojik tanı reject (%41,4) idi. Nüks/Denovo glomerulopati şüphesi nedeniyle yapılan rebiyopsiler incelendiğinde en sık

histopatolojik tanı denovo/rekürren glomerülonefrit (%53,8) olarak saptandı (Tablo-10).

Tablo-10: Transplant böbrek rebiyopsi nedenlerine göre histopatolojik tanıların dağılımı

Tanı n (%)	Endikasyon			Toplam
	Reject Şüphesi	Nüks/Denovo Glomerulopati Şüphesi	Yetersizlik	
Sekonder G.N.	1(0,9)	0(0)	0(0)	1(0,6)
Yetersiz	29(25,0)	3(23,1)	5(19,2)	37(23,9)
Reject	48(41,4)	1(7,7)	11(42,3)	60(38,7)
Denovo/rekürren G.N.	14(12,1)	7(53,8)	6(23,1)	27(17,4)
Kalsinörin inhibitörü kullanımı ilişkili bulgu	8(6,9)	0(0)	2(7,6)	10(6,5)
Polyoma virüs enfeksiyonu	6(5,1)	0(0)	0(0)	6(3,9)
T.İ.N.	2(1,7)	0(0)	0(0)	2(1,3)
Normal Histoloji	3(2,6)	1(7,7)	1(3,9)	5(3,2)
Diğer	5(4,3)	1(7,7)	1(3,9)	7(4,5)
Toplam	116(100)	13(100)	26(100)	155(100)

G.N.: Glomerülonefrit, **T.İ.N.:** Tübülointerstisyel nefrit

TARTIŞMA VE SONUÇ

Perkütan böbrek biyopsisi nefroloji pratiğinin ayrılmaz bir parçasıdır. Böbreğin glomerüler, tübüler ve vasküler hastalıklarının tanı, tedavi ve prognozunda klinisyene önemli bilgiler sağlar. Glomerüler hastalıklar perkutan böbrek biyopsisi ile tanı konulan hastalıkların başında gelir ve son dönem böbrek yetmezliğinin başlıca nedenlerinden biridir.

Böbrek biyopsisi verilerinin değerlendirilmesi, böbrek hastalıklarının epidemiyolojisi hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Ancak coğrafi ve ırksal özellikler, merkezlerin biyopsi endikasyonları ve incelenen klinik sendromlar farklılık göstermektedir. Bu durum da karşılaştırma yapmayı ve doğru çıkarımlarda bulunmayı zorlaştırmaktadır. Bu çalışmamızda 1986-2022 yılları arasında BUUTF Nefroloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirilen 346 hastaya yapılmış olan 400 renal rebiyopsi retrospektif olarak incelendi.

Çalışmamızda tüm rebiyopsi olguları cinsiyete göre değerlendirildiğinde 257 tane (%64,2) erkek, 143 tane (%35,8) kadın olgu saptandı. Erkek/kadın oranı 1,79:1 olarak saptandı. Hastanemizde 2008-2016 yılları arasında yapılmış olan 794 renal biyopsi üzerine yapılan retrospektif bir çalışmada erkek/kadın oranı 1,48:1 olarak saptanmış. Genel biyopsi vakalarına göre rebiyopsi vakalarında erkek oranının daha fazla olması erkek cinsiyette kas kütlelerinin fazla olmasına bağlanabilir. Kas kütle oranının fazla olmasına bağlı yetersiz sonuçlanan biyopsilerin oluşması ve bu nedenle rebiyopsiye ihtiyaç duyulması ön planda düşünülebilir.

Tüm rebiyopsi olguları yaş aralıklarına göre incelendiğinde olguların 12 tanesi (%3,0) 18 yaş altı, 203 tanesi (%50,7) 18-39 yaş aralığında, 152 tanesi (%38,0) 40-59 yaş aralığında, 33 tanesi (%8,3) 60 yaş ve üzeri grupta saptandı.

Perkütan böbrek biyopsisi prosedüründe kullanılan farklı teknikler, böbreğin hareketli bir organ olması ve uygulayıcıların farklı deneyimleri

nedeniyle elde edilen glomerül sayısına bağlı olarak tanısal başarısızlıklar olabilir. Tipik bir biyopsi örneğinin yeterli olduğunu söyleyebilmek için 10 ila 15 glomerül elde edilmesi gerekir (4). Perkütan böbrek biyopsisinin parankimal hastalığı olan olguların %90-99'unda yeterli materyal elde ettiği bildirilmektedir (107,108). Çalışmamızda tüm rebiyopsi nedenleri incelendiğinde en sık rebiyopsi nedeni, 191 kez rebiyopsi nedeni olarak saptanan önceki biyopside yetersizlikti. Önceki biyopside yetersizlik nedeniyle yapılan rebiyopsilerin (191 tane), toplam renal biyopsilere (3660 tane) oranı %5,2 olarak saptandı. Mukhtar ve ark.'nın yaptığı çalışmada 2007-2009 yılları arasında yapılmış 205 vakada böbrek biyopsileri değerlendirilmiş. Bu çalışmada ultrasonografi eşliğinde biyopsi yapılan hastaların %5,2' sinde biyopsi yetersizliği nedeni yeniden renal biyopsi yapılması gerekmiştir (109). Gomes ve ark.'nın yaptığı çalışmada 2017-2019 yılları arasında yapılmış 97 vakada böbrek biyopsileri değerlendirilmiş. Bu çalışmada da biyopsi yapılan hastaların %5,4' ünde biyopsi yetersizliği nedeni yeniden renal biyopsi yapılması gerekmiştir (110).

Mukhtar ve ark.'nın yaptığı çalışmada bilgisayarlı tomografi kılavuzluğunda biyopsi yapılan hastaların hiçbirinde yeniden biyopsi gerekmedi (109). Bu çalışmaya bakıldığında renal biyopsiye kılavuzluk eden görüntüleme yöntemi tartışılmalıdır. Fakat bilgisayarlı tomografi eşliğinde biyopsi pahalı bir teknik olması, radyasyon yükü gibi istenmeyen etkileri olup ultrason eşliğinde renal biyopsi daha güvenli sayılmaktadır. Bu konuda daha çok hasta ile yapılacak bilimsel çalışmalarla zarar ve maliyet oranlarının karşılaştırılması gerekmektedir.

Nissen ve ark.'nın yetersiz böbrek biyopsi örneklerinin zamanla artan insidansına dikkat çekmek amacıyla yaptıkları çalışmada ABD'de 2005-2020 yılları arasında yapılan renal biyopsiler retrospektif olarak incelenmiş. Bu çalışmaya göre nefrologların birincil operatör oldukları zamanki ıskalama oranı(2005, %1) ile radyologların birincil operatör oldukları zamanki ıskalama oranı (2018, %13) karşılaştırıldığında nefrolog yardımı ile yapılan biyopsilerde daha az oranda biyopsi yetersizliği saptanmış (111). Bu çalışma bize biyopsi operatörünün biyopsi yeterliliğinde önemli olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda bu çalışmaya göre yıllara göre artan yetersiz böbrek biyopsi

örneklerinin nedenleri arasında renal biyopsilerin giderek nefrologlardan radyolog operatörlüğüne geçişi, radyologların sıklıkla 18 gauge biyopsi iğnesi kullanması sayılmaktadır. Bizim çalışmamızda incelenen rebiyopsiler ultrason kılavuzluğunda ve nefrolog operatörlüğünde gerçekleştirilmiştir.

Biyopsi yetersizliği etkenlerinden biri de kullanılan biyopsi iğnesinin boyutudur. Merkezimizde incelenen rebiyopsiler 16 gauge renal biyopsi iğnesi ile yapılmıştı. Yine Nissen ve ark.'nın çalışması incelendiğinde 18 gauge ve 20 gauge iğne kullanımı ile 16 gauge iğne kullanımı karşılaştırıldığında 16 gauge iğne kullanımının hem biyopsi yeterliliği sağlama hem de komplikasyon riski açısından daha güvenilir olduğu gözlenmektedir (111).

Yetersizlik nedeniyle yapılan 191 adet rebiyopsiyi ilk biyopsi sonuçları açısından incelediğimizde patoloji sonucu 74 kez (%38,7) böbrek dışı doku, 66 kez (%34,6) glomerül sayısında yetersizlik ve 51 kez (%26,7) renal medulla dokusu olarak saptanmış.

Çalışmamızda nativ böbrek rebiyopsileri neden-sonuç açısından karşılaştırıldı. 7 kez klinik tablo ile histopatolojik uyumsuzluk nedenli rebiyopsi yapılmış. Bu rebiyopsilerden 6'sinde tanı değişirken 1'inde mevcut tanının aynı kaldığı saptandı. Hastaların çoğunluğunda tanının değişmesi ilk biyopsi tanısında şüphe duyulduğunda rebiyopsilerin klinisyen açısından ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Nativ böbrek rebiyopsileri içerisinde 12 kez hastalığın aktivitesi-kronisitesi ayrımı nedenli rebiyopsi yapılmış, bu rebiyopsilerden 2'sinde hastalık aktivitesi saptanırken 7'sinde kronisite saptanmış. Diğer 3 rebiyopsi de yetersiz olarak sonuçlandı. Hastalığın aktivitesi-kronisitesi ayrımında en net sonucun tekrarlanan biyopsi ile olduğu aşikardır.

20 kez ilk tanıya ilaveten koinsidans şüphesi-nüks şüphesi ile rebiyopsi yapılmış, bu rebiyopsilerden 9'unda mevcut tanıya ek olarak koinsidans saptanırken 11'inde mevcut hastalık nüksü saptandı. Bu sonuçlar bize klinik ve histopatolojik tanı uyumsuzluğunda koinsidans hastalıkların da

ilave olabileceğini göstermektedir. Bu verileri rebiyopsi nedenleri ve sonuçları üzerine literatür çalışması bulamadığımız için karşılaştıramadık.

Çalışmamızda bilinen lupus nefriti tanısı olan 5 hastaya evre değişimini saptamak amacıyla rebiyopsi yapıldığını saptadık. Bu hastalardan 1'inde (%20) evre değişimi olurken 3 hastanın (%60) evresi aynı kalmış, 1 hastanın da (%20) rebiyopsisi yetersiz sonuçlanmış. Morales ve ark.'nın 107 lupus nefriti tanılı hasta içerisinde rebiyopsi yapılmış 26 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların %73,1'inde rebiyopside evre değişikliği saptanmış (112). Narvaez ve ark.'nın rebiyopsi yapılmış 54 lupus nefriti tanılı hasta üzerine yaptığı çalışmada vakaların %50'sinde evre değişikliği saptanmıştır. Narvaez ve ark.'nın bu çalışmasında proliferatif evrede olan lupus nefriti hastalarının büyük çoğunluğunun (%83) rebiyopside de proliferatif evrede kaldığı saptanmış (113). Bizim çalışmamızdaki hastaların tamamının ilk biyopsilerinin proliferatif sınıfta olması ve lupus nefriti tanılı rebiyopsi vaka sayımızın düşük olmasından dolayı rebiyopsideki evre değişimi verimiz literatür ile uyuşmamaktadır.

Primer FSGS'de biyopsi tanısı, yaygın ayaklı çıkıntıların silinmesine ek olarak en az bir glomerülde segmental glomerüloskleroz bulunmasını gerektirir. Bununla birlikte, sklerotik lezyonlar fokaldır ve etkilenen glomerüller gözden kaçabilir, bu da yanlış bir MDH tanısına yol açar. Örnek olarak, sklerotik değişiklikler ilk olarak jukstamedüller glomerüllerde ortaya çıkar; bu değişiklikler yalnızca dış korteksi içeren yüzeysel biyopsilerde veya örnekleme hatasının önemli olabileceği sekizden az glomerül içeren biyopsilerde bulunmayabilir (114). Bizim çalışmamızda da ilk biyopsi tanısı MDH olan 3 hastaya yapılan rebiyopside tanı FSGS olarak raporlanmıştır.

Kliniğimizde araştırma amaçlı primer glomerülopatilerde immünsüpresif tedaviye cevabın klinik bulgular ve rebiyopsilerle histopatolojik bulgular arasındaki korelasyonunu inceleyen çalışmalarda klinik bulgularla morfolojik bulgular arasında çok iyi bir korelasyon olmadığı tespit edilmiştir. Klinik bulgular normale dönse bile morfolojik bulguların daha uzun sürede rezolüsyona uğrayacağı tespit edilmiştir. Yine vakalarda remisyona ve global

glomerulosklerozun %35'lere varmasına rağmen geride kalan böbrek rezervi ile serum kreatinin değerlerinin normal sınırlar içerisinde tutulabileceği tespit edilmiştir.

Transplant böbrek rebiyopsisi nedenlerini spesifik olarak incelediğimizde çalışmamızda en sık transplant böbrek rebiyopsi nedeni reject şüphesi olarak saptandı (%81,0). Diğer transplant böbrek rebiyopsi nedenleri sıklık sırasına göre önceki biyopside yetersizlik (%12,7) ve nüks/denovo glomerulopati şüphesi (%6,3) saptandı. Buradan hareketle tüm rebiyopsilerde ve nativ böbrek rebiyopsilerinde en sık rebiyopsi nedeni biyopsi materyalinde yetersizlik iken transplant böbrek rebiyopsilerinde en sık rebiyopsi nedeninin reject şüphesi olması, önceki biyopside yetersizliğin reject şüphesinden sonra gelmesi dikkat çekmektedir. Canpolat ve ark.'nın 2017 yılında 175 renal transplant hastasına yapılan renal biyopsiler üzerine çalışmasında %9,1 hastaya biyopsi materyalinde yetersizlik nedeniyle rebiyopsi yapılması gerekmiş (115).

Transplant böbrek rebiyopsi sonuçları incelendiğinde en sık sonuç reject (%38,7) olarak saptanmıştır. Sıklık sırasına göre diğer transplant rebiyopsi sonuçları ise biyopsi materyalinin yetersizliği (%23,9), denovo/rekürren glomerülonefrit (%17,4), kalsinörin inhibitörü kullanımı ilişkili bulgu (%6,5) olarak saptanmıştır. Usui ve ark.'nın 2021 yılında 637 transplant biyopsisi üzerine yaptığı çalışmada 235 olguda rejeksiyon (%36,9), 127 olguda denovo/rekürren glomerülonefrit (%19,9), 80 olguda kalsinörin kullanımı ilişkili bulgu (%12,6) saptanmış (116).

Sonuç olarak; böbrek biyopsilerine ait verilerin incelenmesi böbrek hastalıklarının epidemiyolojisi açısından önemli bilgiler sunmaktadır. Çalışmamızda 1986-2022 yılları arasında yapılmış olan ve verilerine ulaşılabilen 400 renal rebiyopsi olgusunu inceledik. Tüm renal rebiyopsiler incelendiğinde en sık rebiyopsi nedeni biyopsi materyalinin yetersizliği (%5,2) olarak saptandı. Yetersiz biyopsi oranı literatür ile karşılaştırıldığında benzer olarak saptandı. Ancak spesifik olarak böbrek rebiyopsi olgularını neden ve sonuçları açısından inceleyen bir literatür çalışması bulamadığımız için diğer

rebiyopsi neden ve tanılarımızı literatür ile karşılaştırma yapamadık. Bu konuda ülkemizde ulusal kayıt sisteminin oluşturulması, böbrek rebiyopsi yapılan hastaların demografik ve klinik özellikleri dikkate alınarak hastalar hakkında ileriye dönük fikir yürütmemize katkıda bulunacak ve özellikle yetersiz biyopsi vakalarının önüne geçilerek böbrek hastalıklarının tanısının zaman kaybetmeden konularak tedavisine başlanmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Iversen P, Brun C. Aspiration biopsy of the kidney. *Am J Med.* 1951;11(3):324–30.
2. Wiseman DA, Hawkins R, Numerow LM, et al. Percutaneous renal biopsy utilizing real time, ultrasonic guidance and a semiautomated biopsy device. *Kidney Int.* 1990;38(2):347–9.
3. Brachemi S. Renal biopsy practice: What is the gold standard? *World J Nephrol.* 2014;3(4):287.
4. Korbet SM. Percutaneous renal biopsy. *Semin Nephrol.* 2002;22(3):254–67.
5. Eckardt K-U, Kasiske BL, Zeier MG. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:1–155.
6. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):137–47.
7. Schluskel RN, Lippincott Williams, Wilkins. Disorders of renal position and parenchymal development. 1999:285-93.
8. Görür Ö. Tek taraflı fonksiyon gören böbreği olan çocuklarda böbrek hasarlanmasının erken tespiti. Yüksek Lisans Tezi. Çukurova Üniversitesi, 2018.
9. Drake RL, Wayne V AW. Gray's Anatomi. Yıldırım M, editor. Ankara: Güneş Kitabevi 2007:320-7.
10. Sancak B, Cumhuriyet M. Fonksiyonel Anatomi. Ankara: Metu Press Yayıncılık 1999:290-7.
11. Altunören O AG, Güngör Ö. Böbrek Anatomisi. Türk Nefroloji Derneği böbrek patofizyolojisi el kitabı. 2017:52-9.
12. Güzel A. Doğumsal ve edinsel fonksiyonel tek böbrekli çocuklarda mikroalbuminüri ile glomerül filtrasyon hızı ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, 2020.
13. Arınsoy T GÖ, Koçyiğit İ. Böbrek Fizyopatolojisi. Türk Nefroloji Derneği böbrek patofizyolojisi el kitabı. 2017:15-8.
14. Dunnill MS, Halley W. Some observations on the quantitative anatomy of the kidney. *J Pathol.* 1973;110(2):113–21.

15. Shea SM. Glomerular hemodynamics and vascular structure: The pattern and dimensions of a single rat glomerular capillary network reconstructed from ultrathin sections. *Microvasc Res.* 1979;18(2):129–43.
16. Cottrell BJ. *Histology for pathologists.* New York: Raven Press 1991. 988-9.
17. Aumailley M, Gayraud B. Structure and biological activity of the extracellular matrix. *J Mol Med.* 1998;76(3):253–65.
18. Michael AF, Keane WF, Raij L, et al. The glomerular mesangium. *Kidney Int.* 1980;17(2):141–54.
19. Evan AP, Gattone VH, Connors BA. Ultrastructural Features of the Rabbit Proximal Tubules. *Arch Histol Cytol.* 1992;55:139–45.
20. Aytekin Y, Solakoğlu S, Ahışhalı B. *Temel Histoloji.* İstanbul: Barış Kitabevi; 1998:372-9.
21. Glasscock RJ, Massry SG. Renal biopsy. In: Massry SG, Glasscock RJ (eds), *Textbook of Nephrology* (3 rd ed). Williams&Wilkins, Baltimore, 1995. 1739-43.
22. O'meara YM, Bernard DB. Renal biopsy. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds), *The Principles and Practice of Nephrology.* Mc Graw-Hill Book Company, Australia,1995. 227-33.
23. Shidham GB, Siddiqi N, Beres JA, et al. Clinical risk factors associated with bleeding after native kidney biopsy. *Nephrology.* 2005;10(3):305–10.
24. Agarwal SK, Sethi S, Dinda AK. Basics of kidney biopsy: A nephrologist's perspective. *Indian J Nephrol.* 2013;23(4):243–52.
25. Kark RM. Renal Biopsy. *JAMA.* 1968;205(4):220–6.
26. Maya ID, Maddela P, Barker J, et al. Percutaneous Renal Biopsy: Comparison of Blind and Real-Time Ultrasound-Guided Technique. *Semin Dial.* 2007;20(4):355–8.
27. Baş A, Gülşen F. Yumuşak Doku Biyopsileri. *Türk Radyoloji Seminerleri.* 2015;3:169-81.
28. Whittier WL, Korbet SM. *Indications for and complications of renal biopsy.* UpToDate, Waltham, MA. 2016.
29. Madaio MP. Renal biopsy. *Kidney Int.* 1990;38(3):529–43.
30. Chodak GW, Gill WB, Wald V, et al. Diagnosis of renal parenchymal diseases by a modified open kidney biopsy technique. *Kidney Int.* 1983;24(6):804–6.

31. Conlon PJ, Kovalik E, Schwab SJ. Percutaneous renal biopsy of ventilated intensive care unit patients. *Clin Nephrol.* 1995;43(5):309–11.
32. Anas CM, Hattori R, Morita Y, et al. Efficiency of laparoscopic-assisted renal biopsy. *Clin Nephrol.* 2008;70(3):203–9.
33. Gimenez LF, Micali S, Chen RN, et al. Laparoscopic renal biopsy. *Kidney Int.* 1998;54(2):525–9.
34. Mal F, Meyrier A, Callard P, et al. The diagnostic yield of transjugular renal biopsy. Experience in 200 cases. *Kidney Int.* 1992;41(2):445–9.
35. Misra S, Gyamlani G, Swaminathan S, et al. Safety and Diagnostic Yield of Transjugular Renal Biopsy. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(4):546–51.
36. Abbott KC, Musio FM, Chung EM, et al. Transjugular renal biopsy in high-risk patients: an American case series. 2002.
37. Thompson BC, Kingdon E, Johnston M, et al. Transjugular kidney biopsy. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(4):651–62.
38. Whittier WL, Korbet SM. Renal biopsy: update. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2004;13(6):661-5.
39. Meyrier A. Transjugular renal biopsy. Update on hepato-renal needlework. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(7):1299–302.
40. Sam R, Leehey DJ, Picken MM, et al. Transjugular renal biopsy in patients with liver disease. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(6):1144–51.
41. Fine DM, Arepally A, Hofmann LV, et al. Diagnostic utility and safety of transjugular kidney biopsy in the obese patient. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(7):1798–802.
42. Sam R, Ing TS. Transjugular renal biopsy: when to do it and when not to? *Int J Artif Organs.* 2001;24(9):595-7.
43. Michael R. Clarkson, M.D. Barry M. Brenner *The Kidney* 2007;1:37-41.
44. Peter S. Topham and Yipu Chen. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 4th ed. Elsevier Health Sciences 2010.
45. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, et al. Risk of Renal Allograft Loss from Recurrent Glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 2002;347(2):103–9.
46. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved Graft Survival after Renal Transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med.* 2000;342(9):605–12.
47. Mathew TH, Mathews DC, Hobbs JB, et al. Glomerular lesions after renal transplantation. *Am J Med.* 1975;59(2):177–90.
48. Morzycka M, Croker BP, Seigler HF, et al. Evaluation of recurrent glomerulonephritis in kidney allografts. *Am J Med.* 1982;72(4):588–98.

49. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, et al. Recurrent and De Novo Glomerular Disease After Renal Transplantation: A Report From Renal Allograft Disease Registry: 1,2. Transplantation. 1999;68(5).
50. Briggs JD, Jones E. Recurrence of glomerulonephritis following renal transplantation. Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(3):564–5.
51. Augusto JF, Lassalle V, Fillatre P, et al. Safety and diagnostic yield of renal biopsy in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2012;38(11):1826–33.
52. Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, et al. The Preoperative Bleeding Time Test Lacks Clinical Benefit: College of American Pathologists' and American Society of Clinical Pathologists' Position Article. *Arch Surg*. 1998;133(2):134–9.
53. Korbet SM, Volpini KC, Whittier WL. Percutaneous Renal Biopsy of Native Kidneys: A Single-Center Experience of 1,055 Biopsies. *Am J Nephrol*. 2014;39(2):153–62.
54. Nass K, O'Neill WC. Bedside renal biopsy: Ultrasound guidance by the nephrologist. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(5):955–9.
55. Whittier WL, Korbet SM. Timing of Complications in Percutaneous Renal Biopsy. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(1).
56. Renal Physicians Association. RPA position on optimal length of observation after percutaneous renal biopsy. *Clin Nephrol* 2001; 56:179-80.
57. Lin WC, Yang Y, Wen YK, et al. Outpatient versus inpatient renal biopsy. A retrospective study. *Clin Nephrol* 2006; 66:17-24.
58. Hergesell O, Felten H, Andrassy K, et al. Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy-retrospective analysis of 1090 consecutive cases. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(4):975–7.
59. Khajehdehi P, Junaid SMA, Salinas-Madriral L, et al. Percutaneous renal biopsy in the 1990s: Safety, value, and implications for early hospital discharge. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(1):92–7.
60. Akpolat T, Böbrek Biyopsisi. In: Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (eds), *Nefroloji El Kitabı* (4 rd ed). İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2007. 48-51.
61. Appel G. Renal biopsy. How effective, what technique and how safe? *Journal of nephrology* 1993;6:4.
62. Topham PS, Chen Y. Renal Biopsy. In: Johnson R. J, Feehally J, Floege J (eds.) *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. 71–8.

63. Howie AJ. Handbook of Renal Biopsy Pathology. Second ed: Springer; 2008. 263-304.
64. Fuiano G, Mazza G, Comi N, et al. Current indications for renal biopsy: A questionnaire-based survey. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(3):448–57.
65. Tannor EK, Bates WD, Moosa MR. The clinical relevance of repeat renal biopsies in the management of lupus nephritis: a South African experience. *Lupus.* 2017;27(4):525–35.
66. Buchmann TN, Wolff T, Bachmann A, et al. Repeat True Surveillance Biopsies in Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2012;93(9).
67. Jullien P, Laurent B, Berthoux F, et al. Repeat renal biopsy improves the Oxford classification-based prediction of immunoglobulin A nephropathy outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(7):1179–86.
68. Lees GE, Cianciolo RE, Clubb FJ. Renal Biopsy and Pathologic Evaluation of Glomerular Disease. *Top Companion Anim Med.* 2011;26(3):143–53.
69. Hebert LA, Parikh S, Prosek J, et al. Differential diagnosis of glomerular disease: a systematic and inclusive approach. *Am J Nephrol.* 2013;38(3):1–21.
70. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Ataman R, et al. Glomerüler Hastalıklar. In: İliçin G, Süleymanlar G, Biberoglu K, Ünal S (eds), İç Hastalıkları (2 nd ed). İstanbul, Günes Kitapevi, 2005. 1340-94.
71. Porter KA. Primary glomerulonephritis. In: Porter KA, Pugh CB (eds), *The Kidneys.* London, Churchill Livingstone 1992. 125-33.
72. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. The Use of the Automatic Core Biopsy System in Percutaneous Renal Biopsies: A Comparative Study. *Am J Kidney Dis.* 1993;22(4):545–52.
73. Nicholson ML, Wheatley TJ, Doughman TM, et al. A prospective randomized trial of three different sizes of core-cutting needle for renal transplant biopsy. *Kidney Int.* 2000;58(1):390–5.
74. Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB, et al. Development of Focal Segmental Glomerulosclerosis after Anabolic Steroid Abuse. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(1).
75. Stahl RA, Hoxha E. [Glomerulonephritis]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946).* 2016;141(13):960-8.
76. Khanna R. Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. *Mo Med.* 2011;108(1):33–6.
77. Cotran SR, Kumar V, Robbins SL. *The Kidney. Robbins Pathologic Basis of Disease.* W.B. Saunders Company 1989. 1022-48.

78. Brady HR, Brenner BM. Pathogenesis of Glomerular Injury. In: Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, et al (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine (15 th ed). McGraw-Hill Companies, 2001. 1572-80.
79. Seymour AE. Glomerulonephritis: approaches to classification. Pathology. 1985;17(2):225–38.
80. Glasscock RJ. Glomerular diseases. In: Massry SG, Glasscock RJ (eds), Textbook of Nephrology. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001;649-52.
81. Lai WL, Yeh TH, Chen PM, et al. Membranous nephropathy: A review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Formos Med Assoc. 2015;114(2):102–11.
82. Abe S, Amagasaki Y, Konishi K, et al. Idiopathic membranous glomerulonephritis: aspects of geographical differences. Vol. 39, J Clin Pathol. 1986.
83. Karayaylali İ. Membranoproliferatif Glomerulonefrit. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2006;2:25–30.
84. Fuiano G, Comi N, Magri P, et al. Serial morphometric analysis of sclerotic lesions in primary “focal” segmental glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol. 1996;7(1).
85. Türk nefroloji derneği. Primer glomerüler hastalıklar, 2019. 5.(1.) 38-106.
86. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(4).
87. Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. N Engl J Med. 2013;368(25):2402–14.
88. Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. Kidney Int. 2006;69(11):1934–8.
89. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, et al. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis. 2005;5(11):685–94.
90. Rodriguez-Iturbe B, Musser JM. The Current State of Poststreptococcal Glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2008;19(10).
91. Rodríguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. Kidney Int. 2007;71(11):1094–104.
92. Erek E. Erek Nefroloji, (6.baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2010:125-1.
93. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, et al. Acute Postinfectious Glomerulonephritis in the Modern Era: Experience With 86 Adults and Review of the Literature. Medicine (Baltimore). 2008;87(1).

94. Kaplan AA. Overview of the classification and treatment of rapidly progressive (crescentic) glomerulonephritis. 2016;2:1-11.
95. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(5).
96. Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, et al. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: Contributions of clinical and histologic data. Kidney Int. 1994;45(2):544–50.
97. Harrison's Principles Of Internal Medicine, Jameson J., Fauci AS., Kasper DL., Hauser SL., Longo DL., Loscalzo J.,(editors),18th ed., pp 1782-96.
98. Duran-Salgado MB. Diabetic nephropathy and inflammation. World J Diabetes. 2014;5(3):393.
99. Vujičić B, Turk T, Crnčević-Orlić Ž et al. Pathophysiology and Complications of Diabetes Mellitus. Intech 2012.
100. Vaxman I, Gertz M. When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. Acta Haematol. 2020;143(4):304–11.
101. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V. Secondary Glomerular Disease. In: Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016, 1091–160.
102. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA(Eds). Brenner and Rector's the Kidney.10th ep. Elsevier 2016.
103. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome. Semin Respir Crit Care Med. 2006;27(2):148–57.
104. Hellmich B, Ehlers S, Csernok E, et al. Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(6 Suppl 32):69-77.
105. Pocket Companion to Brenner &Rector's The Kidney (8. baskı). İstanbul, Güneş Tıp Kitapevleri (2012),pp 221-84.
106. Bolton WK, Sturgill CB. Proliferative Glomerulonephritis. In: Tisher CC and Brenner BM (eds), Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1989, pp 156-95.
107. Christensen, J et al. "Ultrasound-guided renal biopsy with biopsy gun technique--efficacy and complications." Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987) vol. 36,3 (1995): 276-9.
108. Meola M, Barsotti G, Cupisti A, et al. Free-Hand Ultrasound-Guided Renal Biopsy: Report of 650 Consecutive Cases. Nephron. 2008;67(4):425–30.

109. Mukhtar KN, Mahmood SN, Umair SF. CT guided percutaneous renal biopsy versus ultrasound guided for obtaining adequate tissue. *J Pak Med Assoc.* 2012;62(9):880–2.
110. Gomes OV, de Almeida BAD, E Santana LF, et al. Ultrasound-guided percutaneous renal biopsy at a university hospital: Retrospective analysis of success and complication rates. *Radiol Bras.* 2021;54(5):311–7.
111. Nissen CJ, Moreno V, Davis VG, et al. Increasing Incidence of Inadequate Kidney Biopsy Samples Over Time: A 16-Year Retrospective Analysis From a Large National Renal Biopsy Laboratory. *Kidney Int Reports.* 2022;7(2):251–8.
112. Morales E, Trujillo H, Bada T, et al. What is the value of repeat kidney biopsies in patients with lupus nephritis? *Lupus.* 2020;30(1):25–34.
113. Narváez J, Ricse M, Gomà M, et al. The value of repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Med (United States).* 2017;96(24):1–8.
114. Maas RJ, Deegens JK, Smeets B, et al. Minimal change disease and idiopathic FSGS: Manifestations of the same disease. Vol. 12, *Nature Reviews Nephrology.* Nature Publishing Group; 2016. p. 768–76.
115. Canpolat T, Ozdemir BH, Torun D, et al. Four-year analyses of renal graft biopsies: A single-center pathology experience. *Exp Clin Transplant.* 2017;15(2):171–8.
116. Usui J, Yamagata K, Nagata M, et al. Nationwide survey of post-transplant Glomerular diseases, based on the Japan renal biopsy registry (J-RBR). *Ann Transplant.* 2021;26.

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamda emeği geçen başta tez danıőmanım Prof. Dr. Mustafa Güllülü olmak üzere, asistanlık eğitimim sırasında emeği geçen tüm hocalarıma teőekkürlerimi sunarım.

Varlığını her an yanımda hissettiğim yol arkadaőım Dr. Beyzanur Deniz Zengin'e

Eđitim hayatım boyunca her zaman bana güvenen, hep yanımda olan sevgili annem, babam ve kardeőlerime

Asistanlık hayatımı güzelleőtiren Dr. Zeki Burak Yanaőma, Dr. Halil İbrahim Bircan, Dr. Burak Celaleddin Korkmaz, Dr. Fahri Güven akır, Dr. Osman Nergiz, Dr. Yasin Can Topçu olmak üzere tüm doktor arkadaőlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Enes ZENGİN

Bursa-2023

ÖZGEÇMİŞ

1 Ekim 1993 tarihinde Tokat'ta doğdum. Lise eğitimimi Kartal Yüksel İlhan Alanyalı Anadolu Öğretmen Lisesi'nde 2007-2011 yılları arasında tamamladım. Tıp eğitimimi 2012-2018 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamladım. 2019 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.